



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 05 100 T2 2006.06.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 379 511 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 05 100.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/03644**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 737 911.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/083652**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.10.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.01.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.07.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 243/12 (2006.01)**

A61K 31/5513 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

01109125 12.04.2001 EP

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ADAM, Geo, 79650 Schopfheim, DE; GOETSCHI,
Erwin, CH-4153 Reinach, CH; MUTEL, Vincent,
F-74370 Pringy, FR; WICHMANN, Juergen, 79585
Steinen, DE; WOLTERING, Johannes, Thomas,
79576 Weil am Rhein, DE**

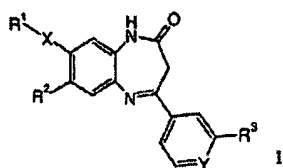
(54) Bezeichnung: **DIHYDRO-BENZO (b) (1,4) DIAZEPIN-2-ON-DERIVATE ALS MGLUR2 ANTAGONISTEN**

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

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

Beschreibung

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



worin

X eine Einfachbindung oder eine Ethindylgruppe darstellt; worin

wenn X eine Einfachbindung darstellt,

R¹ Cyano,

Halogen,

Niederalkyl,

C₃-C₆-Cycloalkyl,

Niederalkoxy,

Fluorniederalkoxy,

Fluorniederalkyl

darstellt,

oder Pyrrol-1-yl, das unsubstituiert oder mit einem bis drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano, -(CH₂)₁₋₄-Hydroxy, Fluorniederalkyl, Niederalkyl, -(CH₂)_n-Niederalkoxy, -(CH₂)_n-C(O)O-R", -(CH₂)₁₋₄-NR'R", Hydroxyniederalkoxy und -(CH₂)_n-CONR'R", substituiert ist, darstellt,

oder Phenyl, das unsubstituiert oder mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Niederalkyl, Fluorniederalkyl, Niederalkoxy, Fluorniederalkoxy und Cyano, substituiert ist, darstellt;

wenn X eine Ethindylgruppe darstellt,

R¹ Phenyl, das unsubstituiert oder mit einem bis drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Niederalkyl, Fluorniederalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Niederalkoxy und Fluorniederalkoxy, substituiert ist, darstellt;

R² -NR'R", Fluorniederalkoxy oder 3-Oxo-piperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder Piperidin-1-yl darstellt, wobei Ringe gegebenenfalls mit R" substituiert sind;

R' Wasserstoff,

Niederalkyl,

C₃-C₆-Cycloalkyl,

Fluorniederalkyl oder

2-Niederalkoxyniederalkyl darstellt;

R" Wasserstoff,

Niederalkyl,

C₃-C₆-Cycloalkyl,

Fluorniederalkyl,

2-Niederalkoxyniederalkyl,

-(CH₂)₂₋₄-Diniederalkylamino,

-(CH₂)₂₋₄-Morpholiny,

-(CH₂)₂₋₄-Pyrrolidiny,

-(CH₂)₂₋₄-Piperidiny oder

3-Hydroxyniederalkyl darstellt;

Y -CH= oder =N- darstellt;

R³ Halogen,

Niederalkyl,

Fluorniederalkyl,

Niederalkoxy,

Cyano,

-(CH₂)_n-C(O)-OR",

-(CH₂)_n-C(O)-NR'R" darstellt,

oder einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus darstellt, der substituiert sein kann mit Halogen, Fluorniederalkyl, Fluorniederalkoxy, Cyano, -(CH₂)_n-NR'R", -(CH₂)_n-C(O)-OR", -(CH₂)_n-C(O)-NR'R", -(CH₂)_n-SO₂-NR'R", -(CH₂)_n-C(NH₂)=NR", Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio, oder mit Niederalkyl, das gegebenenfalls mit Fluor, Hydroxy, Niederalkoxy, Cyano oder Carbamoyloxy substituiert ist;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;
und deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze.

[0002] Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I metabotrope Glutamatrezeptorantagonisten sind. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch wertvolle therapeutische Eigenschaften aus.

[0003] Im zentralen Nervensystem (ZNS) findet die Transmission von Stimuli durch Wechselwirkung eines Neurotransmitters, der durch ein Neuron ausgesendet wird, mit einem Neurorezeptor statt.

[0004] L-Glutaminsäure, der am üblichsten vorkommende Neurotransmitter im ZNS, spielt eine kritische Rolle bei einer großen Vielzahl von physiologischen Vorgängen. Die Glutamat-abhängigen Stimulusrezeptoren werden in zwei Hauptgruppen geteilt. Die erste Hauptgruppe bildet Liganden-gesteuerte Ionenkanäle. Die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) bilden die zweite Hauptgruppe und gehören weiterhin zu der Familie von G-Protein-gekuppelten Rezeptoren.

[0005] Gegenwärtig sind acht verschiedene Mitglieder von diesen mGluR bekannt und von diesen haben einige auch Untertypen. Auf der Grundlage von Strukturparametern, den unterschiedlichen Einflüssen auf die Synthese von sekundären Metaboliten und der unterschiedlichen Affinität zu chemischen Verbindungen mit niederem Molekulargewicht können diese acht Rezeptoren in drei Untergruppen unterteilt werden. mGluR1 und mGluR5 gehören zur Gruppe I, mGluR2 und mGluR3 gehören zur Gruppe II und mGluR4, mGluR6, mGluR7 und mGluR8 gehören zur Gruppe III.

[0006] Liganden der metabotropen Glutamatrezeptoren, die zu der Gruppe II gehören, können für die Behandlung oder Verhinderung von akuten und/oder chronischen neurologischen Störungen, wie Psychose, Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, kognitiven Störungen und Gedächtnisdefiziten verwendet werden.

[0007] Andere behandelbare Indikationen in diesem Zusammenhang sind begrenzte Hirnfunktion, verursacht durch Bypassoperationen oder Transplantate, schlechte Blutzuführung zum Gehirn, Wirbelsäulenschädigungen, Kopfschädigungen, Hypoxie, verursacht durch Schwangerschaft, Herzstillstand und Hypoglykämie. Andere behandelbare Indikationen sind chronischer und akuter Schmerz, Huntington Chorea, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Demenz, verursacht durch AIDS, Augenschädigungen, Retinopathie, idiopathischer Parkinsonismus oder Parkinsonismus, verursacht durch Arzneimittel, sowie Zustände, die zu Glutamatmangelfunktionen führen, wie beispielsweise Muskelspasmen, Konvulsionen, Migräne, Harninkontinenz, Nikotinsucht, Opiatsucht, Angstzustand, Erbrechen, Dyskinesie und Depressionen.

[0008] Aufgaben der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze an sich und als pharmazeutische Wirkstoffe, deren Herstellung, Arzneimittel, die auf einer erfindungsgemäßen Verbindung basieren, und deren Herstellung sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Bekämpfung oder Verhinderung von Krankheiten der vorstehend erwähnten Art bzw. für die Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln.

[0009] Die Verbindungen der Formel I können in Form ihrer Prodrugs verwendet werden. Beispiele sind Ester, N-Oxide, Phosphatester, Glykoamidester, Glyceridkonjugate und dergleichen. Die Prodrugs können den vorliegenden Verbindungen hinsichtlich Absorption, Pharmakokinetik bei Verteilung und Transport zum Hirn Vorteile verleihen.

[0010] Alle tautomeren Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen werden hiermit auch umfasst.

[0011] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin X eine Einfachbindung darstellt. Zum Beispiel sind Verbindungen bevorzugt, worin R¹ Trifluormethyl darstellt, und insbesondere jene, worin R³ Cyano darstellt, beispielsweise die nachstehenden Verbindungen:

4-(4-Oxo-8-pyrrolidin-1-yl-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridin-2-carbonitril,

4-[8-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril,

4-[8-(Cyclopropylmethyl-amino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril,

4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril und

4-[8-(Isopropyl-methyl-amino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-car-

bonitril.

[0012] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, worin X eine Einfachbindung darstellt, R¹ Trifluormethyl darstellt und R³ einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus darstellt, der substituiert sein kann mit Halogen, Fluorniederalkyl, Fluorniederalkoxy, Cyano, -(CH₂)_n-NR'R'', -(CH₂)_n-C(O)-OR'', -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)_n-SO₂-NR'R'', -(CH₂)_n-C(NH₂)=NR'', Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio, oder mit Niederalkyl, das gegebenenfalls mit Fluor, Hydroxy, Niederalkoxy, Cyano oder Carbamoyloxy substituiert ist. Beispiele für solche Verbindungen sind die Nachstehenden:

7-Dimethylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-Dimethylamino-4-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-Dimethylamino-4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-[3-(3-Methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-7-(methyl-propylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo-[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isobutyl-methyl-amino)-4-(3-{5-[(isopropyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Methyl-propyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isobutyl-methyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-(3-Imidazol-1-yl-phenyl)-7-isobutylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-[3-(4-Hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on und
 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on.

[0013] Auch bevorzugt sind Verbindungen, worin X eine Einfachbindung darstellt und R¹ Chlor darstellt, beispielsweise die nachstehenden Verbindungen

8-Chlor-7-isobutylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(methyl-propyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-chlor-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(5-piperidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isopropyl-methyl-amino)-4-(3-{5-[(isopropyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-(3-{5-[(isobutyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-isopropylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

8-Chlor-4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-7-isobutylamino-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(ethyl-methyl-amino)-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(ethyl-methyl-amino)-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(isopropyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on und
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on.

[0014] Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, worin X eine Einfachbindung darstellt und R¹ Cyano darstellt. Beispiele für solche Verbindungen sind die Nachstehenden:

8-Diethylamino-2-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril und
 2-[3-(3-Methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-4-oxo-8-piperidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril.

[0015] Bevorzugt sind weiterhin jene Verbindungen der Formel I, worin R³ einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus, der substituiert sein kann mit Halogen, Fluorniederalkyl, Fluorniederalkoxy, Cyano, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio oder mit Niederalkyl, das gegebenenfalls mit Fluor, Hydroxy, Niederalkoxy, Cyano oder Carbamoyloxy substituiert ist, darstellt.

[0016] Besonders bevorzugt sind jene Verbindungen der Formel I, worin R³ einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, 2H-Pyrazolyl, [1,2,3]Triazolyl, [1,2,4]Triazolyl, [1,3,4]Thiadiazolyl und [1,3,4]Oxadiazolyl, darstellt. Beispiele für solche Verbindungen sind die Nachstehenden:

7-Dimethylamino-8-phenylethynyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-(2-Fluor-phenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Ethyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-Dimethylamino-8-methyl-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on und
 4-(3-{5-[(Cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-7-(isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on.

[0017] Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen, worin R² -N(CH₃)₂ oder Pyrrolidin darstellt. Auch bevorzugt sind Verbindungen, worin R² Isopropylamino, Isopropylmethylamino, Isobutylamino oder Isobutylmethylamino darstellt.

[0018] Bevorzugte Verbindungen der Formel I im Umfang der vorliegenden Erfindung sind jene, worin R³ Cyano oder einen gegebenenfalls substituierten 5-gliedrigen aromatischen Heterocyclus darstellt, der mit -CH₂OH oder -CH₂N(CH₃)₂ substituiert sein kann.

[0019] Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Begriff „Niederalkyl“ bedeutet geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl und dergleichen.

[0020] Der Begriff „Niederalkoxy“ bedeutet einen Niederalkylrest im Sinne der vorangehenden Definition, ge-

bunden über ein Sauerstoffatom. Beispiele für „Niederalkoxyreste“ schließen Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy und dergleichen ein.

[0021] Der Begriff „Halogen“ umfasst Fluor, Chlor, Brom und Jod.

[0022] Der Begriff „Fluorniederalkyl“ bedeutet einen Niederalkylrest, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können.

[0023] Der Begriff „Fluorniederalkoxy“ bedeutet einen Niederalkoxyrest im Sinne der vorstehenden Definition hierin, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sein können.

[0024] Der Begriff „C₃-C₆-Cycloalkyl“ bedeutet eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

[0025] Der Begriff „Niederalkylthio“ bedeutet einen Niederalkylrest im Sinne der vorangehenden Definition, gebunden über ein Schwefelatom, beispielsweise Methylsulfanyl.

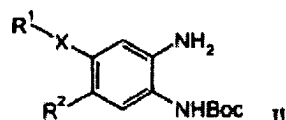
[0026] Der Ausdruck „5-gliedriger aromatischer Heterocyclus“ umfasst Furan, Thiophen, Thiazol, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Triazol, Oxadiazol, Thiadiazol und Tetrazol. Bevorzugte Heterocyclusen sind 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Isoxazol, 1,3-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,3,4-Oxadiazol oder Imidazol.

[0027] „Gegebenenfalls substituiert“ bedeutet, dass eine Gruppe mit einem oder mehreren, vorzugsweise mit einem oder zwei, Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der ausgewiesenen Gruppe, substituiert sein kann oder nicht.

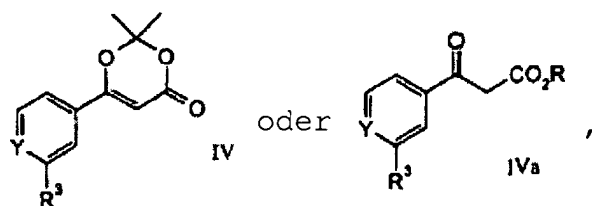
[0028] Der Begriff „pharmazeutisch verträgliches Additionssalz“ bezieht sich auf jedes Salz, das von einer anorganischen oder organischen Säure oder Base abgeleitet ist.

[0029] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze können hergestellt werden gemäß Verfahren, wobei das Verfahren umfasst

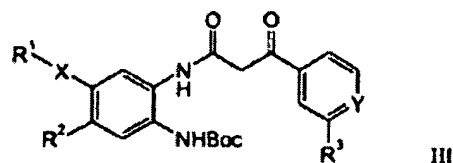
a) Umsetzen einer Verbindung der Formel II



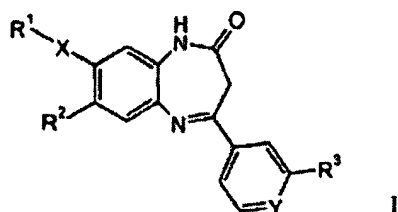
mit einer Verbindung der Formel IV oder IVa



worin R Alkyl, vorzugsweise Ethyl oder Butyl, darstellt, zu einer Verbindung der Formel III

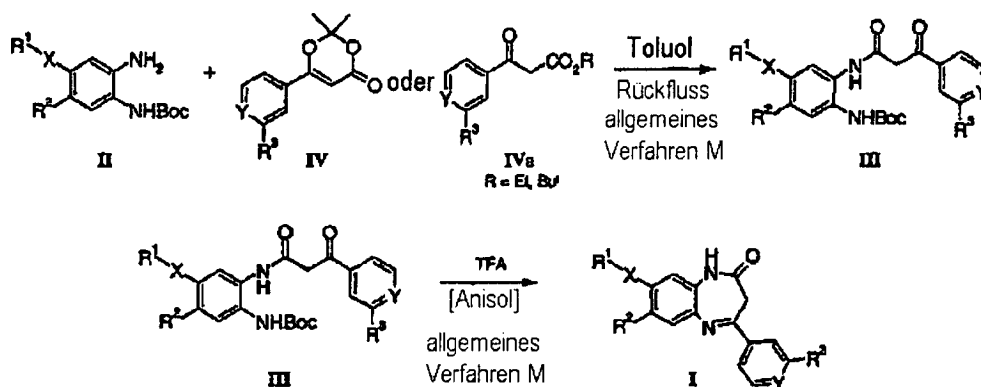


welche anschließend Schutzgruppenentfernung der Aminogruppe und Cyclisierung unterzogen wird, zur Gewinnung einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 , X und Y wie vorstehend beschrieben sind, und, falls erwünscht, Umwandeln der erhaltenen Verbindung in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz.

Schema A



[0030] Gemäß Schema A können Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin X, Y, R^1 , R^2 und R^3 wie vorstehend beschrieben sind, aus Verbindungen der allgemeinen Formel II über eine Acylierungs-Schutzgruppen-entfernungs-Cyclisierungssequenz hergestellt werden:

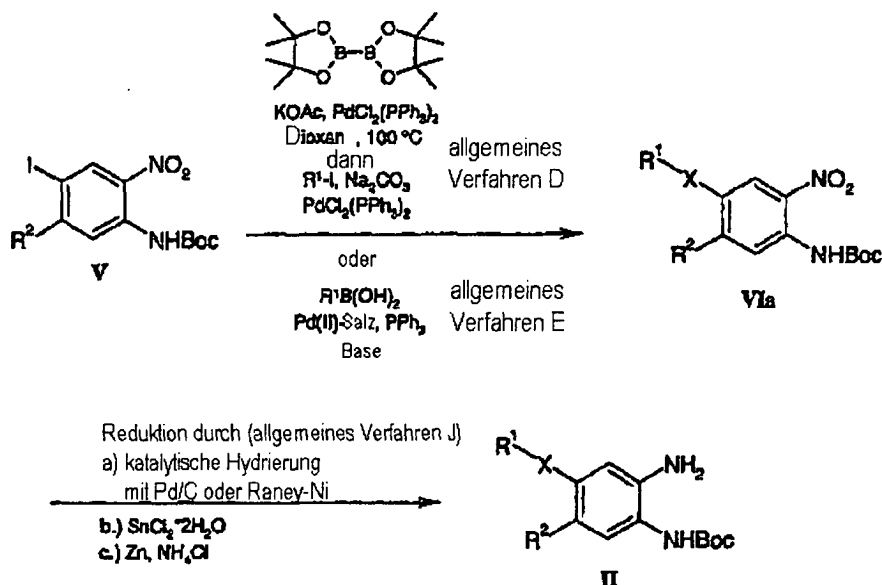
Beispielsweise ergibt Umsetzen von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einem Dioxinon IV, worin Y und R^3 wie vorstehend beschrieben sind, in einem inerten Lösungsmittel, wie Toluol oder Xylol, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise zwischen 80°C und 160°C, Verbindungen der allgemeinen Formel III.

[0031] Alternativ können Verbindungen der allgemeinen Formel III auch beispielsweise durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem β -Ketoester (allgemeine Formel IVa), worin Y und R^3 wie vorstehend beschrieben sind, unter Verwendung der gleichen wie für die Reaktion mit den Dioxinonen beschriebenen Bedingungen hergestellt werden.

[0032] Anschließend ergibt Abspalten der BOC-Schutzgruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel III und gleichzeitige Cyclisierung der von den Schutzgruppen befreiten Verbindung die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I. Jede andere geeignete Aminoschutzgruppe, wie beispielsweise Fmoc oder Benzyloxycarbonyl (Z), kann alternativ anstelle der BOC-Gruppe verwendet werden.

[0033] Der Schutzgruppenentfernungs-Cyclisierungsschritt kann durch Behandeln der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit beispielsweise einer Brönsted-Säure, wie Trifluoressigsäure, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan (DCM), ausgeführt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C ausgeführt. Es kann vorteilhaft sein, auch Anisol oder 1,3-Dimethoxybenzol als einen Carbokationenfänger in dem Reaktionsgemisch anzuwenden.

Schema B

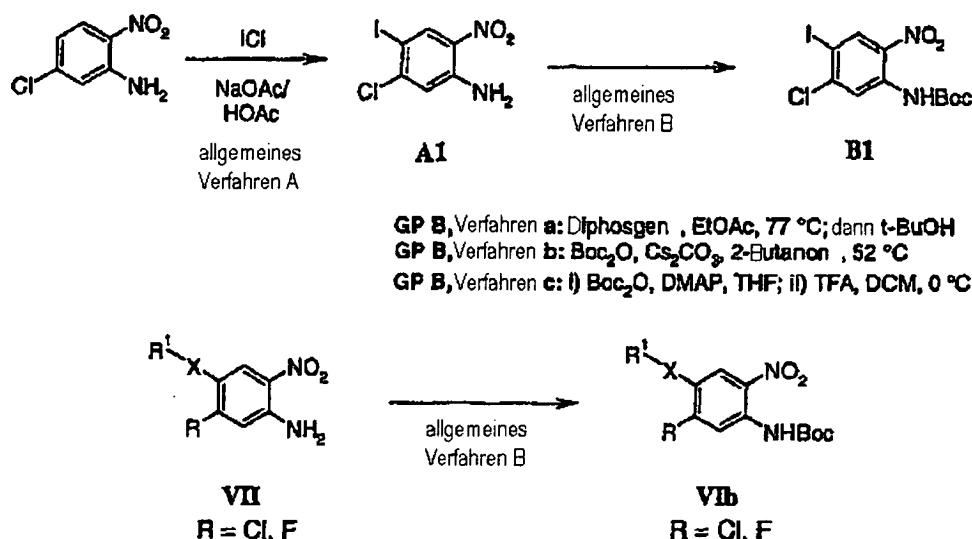


[0034] Gemäß Schema B können Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^1 Phenyl darstellt, gegebenenfalls wie vorstehend beschrieben substituiert für Verbindungen, worin X eine Einfachbindung darstellt und R^2 wie vorstehend beschrieben ist, durch verschiedene Wege in Abhängigkeit von der Beschaffenheit von R^1 aus den Jodverbindungen der allgemeinen Formel V, worin R^2 wie vorstehend beschrieben ist, hergestellt werden. Wie in Schema B gezeigt, ist der Schlüsselschritt eine Kupplungsreaktion vom Suzuki-Typ zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIa.

[0035] Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^1 , R^2 und X wie vorstehend beschrieben sind, können gemäß Schema B durch Reduzieren der Nitrogruppe in Verbindungen der allgemeinen Formel VIa zu der Aminogruppe hergestellt werden. Die Reduktion kann beispielsweise unter Verwendung von Wasserstoffgas in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Raney-Nickel oder Palladium-auf-Kohlenstoff, ausgeführt werden. Ein weiteres mögliches Reduktionsverfahren ist das Anwenden von Zinn(II)chlorid ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$) in Ethanol bei Temperaturen zwischen $70^\circ C$ und $80^\circ C$ (wie in Tetrahedron Lett. 1984, 25, 839 beschrieben) oder alternativ in polaren aprotischen Lösungsmitteln, wie DMF, DMA oder NMP und dergleichen, gegebenenfalls in Gegenwart von Basen, wie beispielsweise Pyridin oder Triethylamin und dergleichen, bei Temperaturen zwischen $0^\circ C$ und $80^\circ C$. Ein weiteres geeignetes Verfahren ist das Anwenden von Zinkpulver in Gegenwart von Ammoniumchlorid in protischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Wasser oder Ethanol, bei Temperaturen zwischen $20^\circ C$ und $80^\circ C$. Die exakten Bedingungen für die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel II können im experimentellen Teil gefunden werden.

[0036] Verbindungen der allgemeinen Formel V, worin R^2 wie vorstehend beschrieben ist, können durch verschiedene Wege in Abhängigkeit der einzelnen Reste R^2 hergestellt werden:

Schema C



[0037] Wie in Schema C gezeigt, kann Verbindung B1 aus dem kommerziell erhältlichen 5-Chlor-2-nitroanilin durch Jodierung hergestellt werden, um das synthetische Zwischenprodukt A1 zu ergeben, welches wiederum geschützt sein kann, um die Verbindung B1 zu ergeben.

[0038] Der Jodierungsschritt kann durch beispielsweise Anwenden von Jodmonochlorid in Essigsäure in Gegenwart von Natriumacetat ausgeführt werden. Die Reaktion kann beispielsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C ausgeführt werden.

[0039] Der Schutz der Aminofunktion kann auf eine Anzahl von kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien oder Verbindungen, synthetisiert von einem Durchschnittsfachmann, zur Herstellung der entsprechenden 2-Nitroaniline mit der allgemeinen Formel VII, worin X eine Einfachbindung darstellt und R¹ wie vorstehend beschrieben ist, angewendet werden. Diese Umsetzung führt zu den Schlüsselzwischenprodukten der allgemeinen Formel VIb und die exakten Bedingungen für die entsprechenden Verbindungen, die in dieser Erfindung verwendet werden, können im experimentellen Teil gefunden werden.

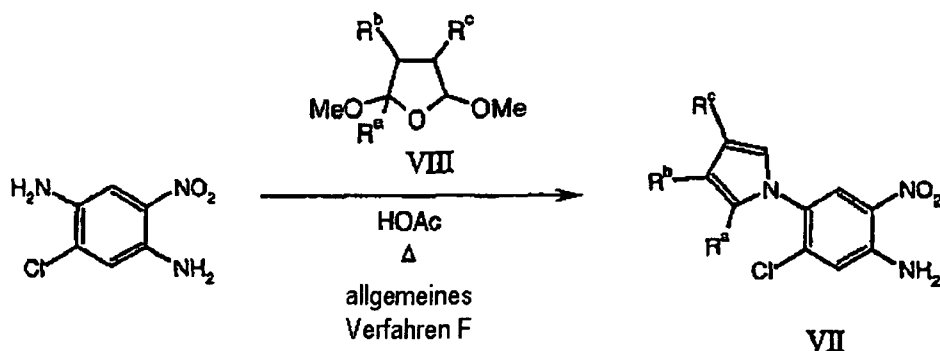
[0040] Eine Möglichkeit für den Schutz der Aminofunktion ist beispielsweise Umsetzen von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit Di-tert-butylcarbonat in Gegenwart einer Base, wie Cäsiumcarbonat. Die Reaktion kann in polaren Lösungsmitteln, wie Aceton oder Butanon und dergleichen, bei Temperaturen zwischen 20°C und 60°C ausgeführt werden.

[0041] Alternativ kann der Schutz der Aminogruppe durch Herstellen des Zwischenprodukts Isocyanat durch Behandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit Diphosgen, vorzugsweise in aprotischen Lösungsmitteln, wie Essigsäureethylester oder 1,4-Dioxan, bei Temperaturen von 0°C bis 100°C und anschließende Behandlung des Isocyanats mit tert-Butanol in Lösungsmitteln, wie Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan und dergleichen, bei Temperaturen zwischen 20°C und 85°C erreicht werden unter Gewinnung der gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel VIb.

[0042] Ein weiteres geeignetes Verfahren zum Erreichen dieses Schutzschriffs ist die Zwischenproduktbildung einer Di-BOC-Verbindung durch Behandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit Di-tert-butylcarbonat in Gegenwart von DMAP in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran und dergleichen, gefolgt von selektiver Entfernung einer einfachen BOC-Gruppe durch Behandlung mit einer Brönsted-Säure, wie beispielsweise TFA, in aprotischen Lösungsmitteln, wie Dichlormethan, Chloroform oder 1,2-Dichlorethan, bei Temperaturen zwischen 0°C und 20°C unter Gewinnung der gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel VIb.

[0043] Gemäß Schema D können Verbindungen der allgemeinen Formel VII, worin R¹ Pyrrol-1-yl, gegebenenfalls substituiert wie vorstehend beschrieben, darstellt, X eine Einfachbindung darstellt und R Chlorid darstellt, aus bekanntem 5-Chlor-2-nitro-1,4-phenyldiamin [CAS-Nr. 26196-45-2] durch selektive Kondensation der 4-Amino-Gruppe mit einem geeigneten substituierten 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran mit der allgemeinen Formel VIII, wie in J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1003, beschrieben, hergestellt werden.

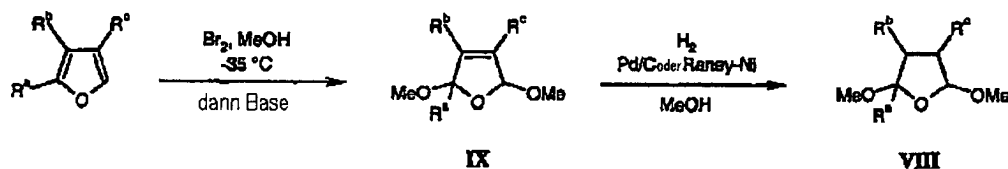
Schema D



[0044] Die Reaktion wird vorzugsweise in sauren Medien, wie beispielsweise Essigsäure oder Propionsäure und dergleichen, bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C ausgeführt. Die exakten Bedingungen für die jeweiligen Verbindungen können im experimentellen Teil gefunden werden.

[0045] Die entsprechend substituierten 2,5-Dimethoxytetrahydrofurane mit der allgemeinen Formel VIII, worin R^a , R^b und R^c wie vorstehend in dem allgemeinen Anspruch für die Pyrrol-1-yl-Verbindungen beschrieben sind, sind entweder kommerziell erhältlich oder werden aus dem geeignet substituierten Furan, wie in Schema E gezeigt, synthetisiert. Die entsprechenden Substituenten können gegebenenfalls mit geeigneten Schutzgruppen, die dem Fachmann bekannt sind, geschützt werden oder können alternativ nach der Pyrrolringsynthese eingeführt werden. Die Zweischrittsequenz besteht aus dem Umsetzen des Furans mit Brom in MeOH bei niedriger Temperatur, wie beispielsweise -35°C , gefolgt von Behandlung mit Base, wie beispielsweise Triethylamin und dergleichen, oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat und dergleichen. Das erhaltene 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran mit der allgemeinen Formel VIII, worin R^a , R^b und R^c wie vorstehend beschrieben sind, kann durch katalytische Hydrierung, vorzugsweise in MeOH, mit Katalysatoren, wie beispielsweise Palladium-auf-Kohlenstoff oder Raney-Nickel und dergleichen, reduziert werden, um die gewünschten 2,5-Dimethoxytetrahydrofurane der allgemeinen Formel VIII herzustellen. Ein Beispiel für diese Sequenz kann in Tetrahedron 1971, 27, 1973–1996, gefunden werden.

Schema E



[0046] Die exakten Bedingungen für die einzelnen zu synthetisierenden Verbindungen findet man im experimentellen Teil.

[0047] Wie in Schema F gezeigt, können Verbindungen der allgemeinen Formel VIc, worin R^2 über ein Stickstoffatom gebunden ist und wie vorstehend beschrieben ist, aus den Zwischenproduktverbindungen der allgemeinen Formel VIb, deren jeweilige Synthese man im experimentellen Teil findet, durch eine nukleophile Substitutionsreaktion mit den entsprechenden Aminen in Gegenwart einer geeigneten Base hergestellt werden.

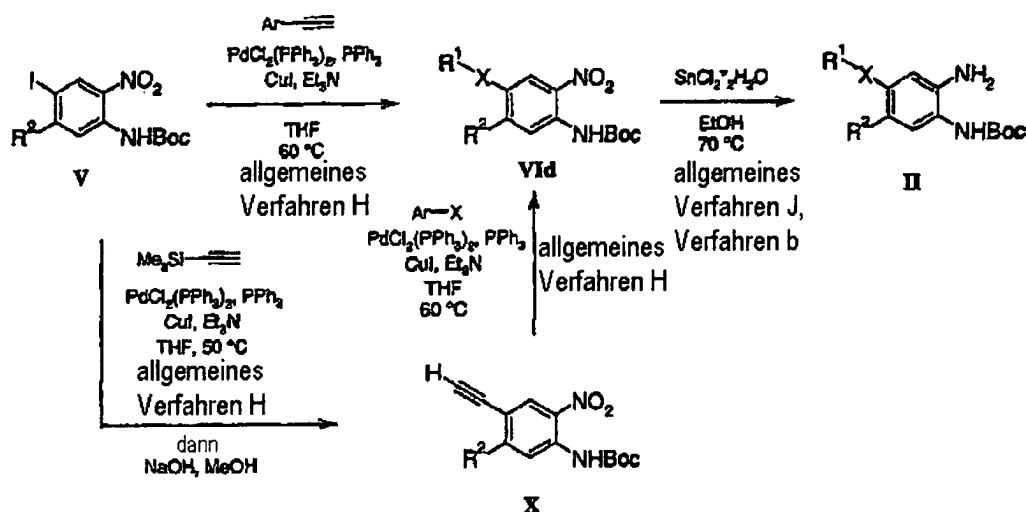
Schema F



[0048] Die Reaktion wird vorzugsweise in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid und dergleichen, ausgeführt. Die Base kann aus den sterisch gehin-

dernten Aminen, wie Triethylamin oder Hünig-Base, Alkoxiden, wie Natriummethoxid und tert-Butoxid, oder Hydriden, wie Natriumhydrid, ausgewählt sein. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen 20°C und 110°C in Abhängigkeit von den einzelnen zu synthetisierenden Verbindungen ausgeführt werden.

Schema G

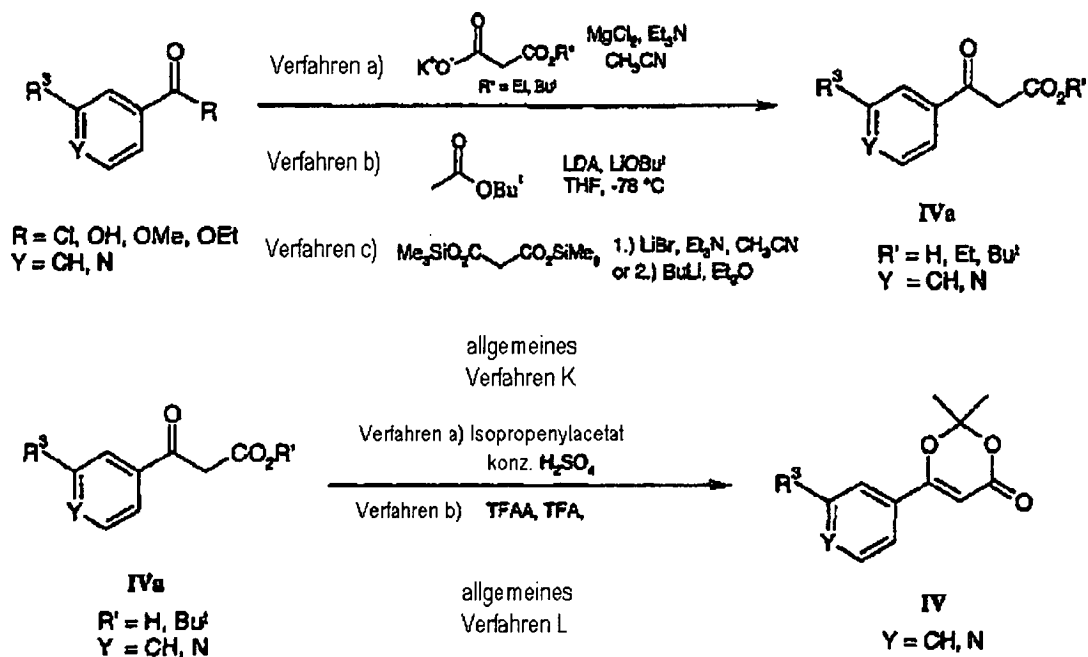


[0049] Gemäß Schema G können Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^1 wie vorstehend für Verbindungen beschrieben ist, worin X eine Ethindylgruppe darstellt, durch verschiedene Wege aus den Jodverbindungen V in Abhängigkeit von der Beschaffenheit von R^1 und R^2 hergestellt werden. Wie in Schema G gezeigt, kann die Umsetzung beispielsweise ausgeführt werden:

- durch direktes Binden des R^1 -Alkindyl-Substituenten an eine Verbindung der allgemeinen Formel V über eine Kupplung vom Sonogashira-Typ unter Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIId, gefolgt von der Reduktion der Nitrogruppe, oder
- durch zwei schrittweise Kupplungen vom Sonogashira-Typ, worin zuerst Trimethylsilylacetylen an eine Verbindung der allgemeinen Formel V gekoppelt wird, um nach Desilylierung mit Natriumhydroxid in Methanol das Zwischenprodukt X zu ergeben, welches über eine zweite Kupplung vom Sonogashira-Typ mit dem geeigneten Reaktanten R^1 -I, R^1 -Br oder R^1 -OSO₂CF₃ zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIId überführt werden kann, und Reduktion der Nitrogruppe führt zu den gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel II.

[0050] Die exakten Bedingungen für die entsprechenden Verbindungen findet man im experimentellen Teil.

Schema H



[0051] Gemäß Schema H können die Dioxinone und β -Ketoesterbausteine mit der allgemeinen Formel IV und IVa durch dem Fachmann bekannte Verfahren aus den entsprechenden Carbonsäurederivaten R^3 -COR, d.h. freie Säuren, Methyl- oder Ethylester und Säurechloride, hergestellt werden. Die exakten Bedingungen für die entsprechenden Verbindungen können im experimentellen Teil gefunden werden.

[0052] Die pharmazeutisch verträglichen Salze können leicht gemäß an sich bekannten Verfahren und unter Berücksichtigung der Beschaffenheit der in ein Salz umzuwandelnden Verbindung hergestellt werden. Anorganische oder organische Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure oder Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen, sind für die Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen der Basenverbindungen der Formel I geeignet.

[0053] Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze sind metabotrope Glutamatrezeptorantagonisten und können für die Behandlung oder Prävention von akuten und/oder chronischen neurologischen Störungen, wie Psychose-, Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, cognitive Störungen und Gedächtnisdefiziten, verwendet werden. Andere behandelbare Indikationen sind begrenzte Hirnfunktion, verursacht durch Bypassoperationen oder Transplantate, schlechte Blutzuführung zum Gehirn, Wirbelsäulenschädigungen, Kopfschädigungen, Hypoxie verursacht durch Schwangerschaft, Herzstillstand und Hypoglykämie. Weitere behandelbare Indikationen sind akuter und chronischer Schmerz, Huntington Chorea, ALS, Demenz, verursacht durch AIDS, Augenschädigungen, Retinopathie, idiopathischer Parkinsonismus oder Parkinsonismus verursacht durch Arzneimittel sowie Bedingungen, die zu Glutamatmangelfunktionen führen, wie beispielsweise Muskelspasmen, Konvulsionen, Migräne, Harninkontinenz, Nikotinsucht, Psychosen, Opiatsucht, Angstzustand, Erbrechen, Dyskinesie und Depression.

[0054] Die Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch verträgliche Salze davon können als Arzneimittel, beispielsweise in Form von pharmazeutischen Zubereitungen, verwendet werden. Die pharmazeutischen Zubereitungen können oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Hart- und Weichgelenkapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch auch rektal, beispielsweise in Form von Suppositorien, oder parenteral, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, bewirkt werden.

[0055] Die Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch verträgliche Salze davon können mit pharmazeutisch inerten anorganischen oder organischen Trägern für die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet werden. Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talkum, Stearinsäure oder deren Salze und dergleichen, können beispielsweise als solche Träger für Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln verwendet werden. Geeignete Träger für Weichgelatine kapseln sind beispielsweise Pflanzenöle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen, in Abhängigkeit von der Beschaffenheit

der Wirksubstanz, im Fall von Weichgelatine kapseln sind jedoch gewöhnlich keine Träger notwendig. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind beispielsweise Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen. Hilfsmittel, wie Alkohole, Polyole, Glycerin, Pflanzenöle und dergleichen, können für wässrige Injektionslösungen von in Wasser löslichen Salzen der Verbindungen der Formel I verwendet werden, sind jedoch in der Regel nicht notwendig. Geeignete Träger für Suppositorien sind beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole und dergleichen.

[0056] Zusätzlich können die pharmazeutischen Zubereitungen Konservierungsmittel, Solubilisatoren, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Färbemittel, Geschmacksmittel, Salze zum Variieren des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

[0057] Wie vorstehend erwähnt, sind auch Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen therapeutisch inerten Exzipienten enthalten, Aufgabe der vorliegenden Erfindung, wie auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, welches Bringen von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verträglicher Salze davon und, falls erwünscht, einer oder mehrerer anderer therapeutisch wertvoller Substanzen zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Trägern in eine galenische Dosierungsform umfasst.

[0058] Die Dosierung kann innerhalb breiter Grenzen variieren und wird natürlich den individuellen Erfordernissen in jedem einzelnen Fall angepasst. Im Allgemeinen ist die wirksame Dosierung zur oralen oder parenteralen Verabreichung zwischen 0,01 bis 20 mg/kg/Tag, wobei eine Dosierung von 0,1 bis 10 mg/kg/Tag für alle beschriebenen Indikationen bevorzugt ist. Die tägliche Dosierung für einen erwachsenen Menschen mit einem Gewicht von 70 kg liegt folglich zwischen 0,7 bis 1400 mg/Tag, vorzugsweise zwischen 7 bis 700 mg/Tag.

[0059] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I und von pharmazeutisch verträglichen Salzen davon für die Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die Bekämpfung oder Verhinderung von akuten und/oder chronischen neurologischen Störungen der vorstehend erwähnten Art.

[0060] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind alle Antagonisten des mGlu-Rezeptors der Gruppe II. Die Verbindungen zeigen Wirksamkeiten, wie in dem nachstehend beschriebenen Assay gemessen, von 10 μM oder weniger, typischerweise 1 μM oder weniger und idealerweise 0,3 μM oder weniger.

[0061] In der nachstehenden Tabelle werden einige spezielle Ki-Wert von bevorzugten Verbindungen beschrieben.

Verbindung	Ki mGlu2 (µM)
3-(8-Dimethylamino-4-oxo-7-phenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril	0,030
8-(2,3-Difluorphenyl)-7-dimethylamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,070
8-Chlor-7-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,025
8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,023
8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,030
8-(2-Fluorphenyl)-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-phenyl]-7-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,03
8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyloxazol-2-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,039
8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,030
8-Chlor-7-(diethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,044
8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,019
8-Chlor-7-(cyclopropylmethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,16
8-Chlor-7-dimethylamino-4-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,11
7-Dimethylamino-4-[3-(3-morpholin-4-ylmethyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,125
7-Dimethylamino-4-[3-(2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,019

4-[8-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-4-oxo-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-carbonitril	0,005
4-[3-(5-Cyclopropylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-7-dimethylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,049
4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-carbonitril	0,004
3-[7-Methyl-8-(methylpropylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril	0,025
8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,02
8-Diethylamino-2-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril	0,009
4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-chlor-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,015
8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,089
7-(Methylpropylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,027
7-(Isobutylmethylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,012
8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)-phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,003
8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(2-ethylaminothiazol-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,48
7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,017
7-Dimethylamino-4-[3-(2-methyl-5-propyloxazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,046
4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methylpropylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,008

[³H]-LY354740-Binden von mGlu2-transfizierten CHO-Zellmembranen

Transfektion und Zellkultur

[0062] cDNA, die das Ratten-mGlu2-Rezeptorprotein in pBluescript II codiert, wurde von Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japan) erhalten und in den eukaryotischen Expressionsvektor pcDNA I-amp von Invitrogen (NV Leek, Niederlande) subklont. Dieses Vektorkonstrukt (pcD1mGR2) wurde mit einem psvNeo-Plasmid, das das Gen für die Neomycinresistenz codiert, in CHO-Zellen durch ein modifiziertes Calciumphosphatverfahren, beschrieben von Chen & Okayama (1988), cotransfiziert. Die Zellen wurden in Dulbecco's-modifiziertem Eagle-Medium mit vermindertem L-Glutamin (2 mM Endkonzentration) und 10% dialysiertem fötalem Kalbsserum von Gibco BRL (Basel, Schweiz) aufrecht erhalten. Die Auswahl wurde in Gegenwart von G-418 (1000 µg/ml End) gemacht. Die Klone wurden durch Umkehrtranskription von 5 µg Gesamt-RNA, gefolgt von PCR unter Verwendung von mGlu2-Rezeptor-spezifischen Primern 5'-atcactgcttggtttctggcactg-3' und 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' in 60 mM Tris HCl (pH 10), 15 mM (NH₄)₂SO₄, 2 mM MgCl₂, 25 Einheiten/ml Taq-Polymerase mit 30 Zyklen Annealing bei 60°C für eine Minute, Extension bei 72° für 30 Sekunden und 1 Minute 95°C Denaturierung identifiziert.

Membranzubereitung

[0063] Zellen, kultiviert wie vorstehend, wurden geerntet und dreimal mit kaltem PBS gewaschen und bei -80°C gefroren. Das Pellet bzw. Sediment wurde in kaltem 20 mM HEPES-NaOH-Puffer, enthaltend 10 mM

EDTA (pH 7,4), resuspendiert und mit einem Polytron (Kinematica AG, Littau, Schweiz) für 10 s bei 10000 U/min homogenisiert. Nach Zentrifugierung für 30 min bei 4°C wurde das Pellet einmal mit dem gleichen Puffer und einmal mit kaltem 20 mM HEPES-NaOH-Puffer, enthaltend 0,1 mM EDTA (pH 7,4), gewaschen. Der Proteingehalt wurde unter Verwendung des Pierce-Verfahrens (Socochim, Lausanne, Schweiz) unter Verwendung von Rinderserumalbumin als Standard gemessen.

[³H]-LY354740-Binden

[0064] Nach Auftauen wurden die Membranen in kaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, enthaltend 2 mM MgCl₂ und 2 mM CaCl₂ (pH 7) (Bindungspuffer), resuspendiert. Die Endkonzentration der Membranen in den Assays war 25 µg Protein/ml. Die Inhibierungsversuche wurden mit Membranen, inkubiert mit 10 nM [³H]-LY354740 bei Raumtemperatur, für eine Stunde, in Gegenwart von verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Verbindung ausgeführt. Nach den Inkubationen wurden die Membranen auf Whatmann GF/C-Glasfaserfilter filtriert und fünfmal mit kaltem Bindungspuffer gewaschen. Unspezifisches Binden wurde in Gegenwart von 10 µm DCG IV gemessen. Nach Übertragung der Filter in Kunststofffläschchen, die 10 ml Ultima-Gold-Szintillationsfluid (Packard, Zürich, Schweiz) enthalten, wurde die Radioaktivität durch Flüssigszintillation in einem Tri-Carb 2500 TR-Zähler (Packard, Zürich, Schweiz) gemessen.

Datenanalyse

[0065] Die Inhibierungskurven wurden mit einer logistischen Vier-Parameter-Gleichung, die K_i-Werte ergibt, und Hill-Koeffizienten angepasst.

BEISPIELE

Allgemeines Verfahren A:

Herstellung von 4-Jod-2-nitroanilinen durch Jodierung von 2-Nitroanilinen [gemäß Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick C. Aust. J. Chem. 1983, 36, 2317–25]:

[0066] Zu einer gerührten Lösung von 2-Nitroanilin (1,0 Mol) in HOAc (500 ml), enthaltend wasserfreies NaOAc (93–103 g, 1,125–1,25 Mol), wurde Jodmonochlorid (59–66 ml, 1,125–1,25 Mol) in HOAc (300 ml) innerhalb 60 min gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf die gegebene Temperatur erhitzt, bis Dünnschichtchromatographie (DC) vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials auswies, weitere 30 min bei 23°C gerührt, dann langsam mit H₂O (1000 ml) verdünnt, was die Abtrennung des kristallinen Produkts verursachte. Rühren wurde 1 h fortgesetzt und das Produkt wurde abfiltriert, von HOAc freigewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet.

Beispiel A1

5-Chlor-4-jod-2-nitrophenylamin

[0067] Die Titelverbindung wurde aus 5-Chlor-2-nitroanilin durch Jodierung mit Jodmonochlorid in HOAc/NaOAc gemäß dem allgemeinen Verfahren A (80°C) hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff. MS (EI) 298 (M⁺) und 300 [(M + 2)⁺]; Fp. 202–203°C (Zersetzung).

Allgemeines Verfahren B:

Herstellung von (2-Nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern aus 2-Nitroanilinen:

[0068] Verfahren a (aus 2-Nitroanilinen): Zu einer Lösung von Diphosgen (4,1 ml, 34,1 mMol) in EtOAc (40 ml) bei 0°C wurde eine Lösung von dem 2-Nitroanilin (45,5 mMol) in EtOAc (200–500 ml) gegeben und das Gemisch wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt unter Hinterlassen eines braunen Feststoffs, der mit heißem Hexan (200 ml) verrieben wurde. Das Feststoffmaterial wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert unter Hinterlassen des reinen 2-Nitrophenylisocyanats als einen gelben Feststoff. Dieses Material wurde in einem Gemisch von überschüssigem tert-BuOH in CH₂Cl₂ für 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Entfernen des Lösungsmittels hinterließ einen orangen Feststoff, der durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung des (2-Nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylesters als einen gelben Feststoff.

[0069] Verfahren b (aus 2-Nitroanilinen): Zu einem Gemisch des 2-Nitroanilins (142 mMol) und Cäsiumcarbonats (55,5 g, 170 mMol) in 2-Butanon (740 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von Boc_2O (37,8 g, 173 mMol) in 2-Butanon (170 ml) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei 50°C bis 80°C gerührt, bis DC vollständigen Umsatz auswies. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde mit einem Gemisch von H_2O (240 ml) und MeOH (240 ml) behandelt und mit Hexan (3×500 ml) extrahiert. Die vereinigte Hexanschicht wurde mit Salzlösung (200 ml) gewaschen und alle wässrigen Schichten wurden mit Hexan (300 ml) erneut extrahiert. Alle vereinigten Hexanschichten wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt unter Gewinnung eines orangen Feststoffs, der durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung des (2-Nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylesters als einen gelben Feststoff.

[0070] Verfahren c (aus 2-Nitroanilinen): Zu einer Lösung des 2-Nitroanilins (550 mMol) und DMAP (1,22 g, 10 mMol) in THF (1000 ml) wurde bei 23°C innerhalb 70 Minuten eine Lösung von Boc_2O (246 g, 1128 mMol) in THF (500 ml) gegeben und das Rühren wurde bei 23°C für 75 Minuten fortgesetzt. Das gesamte Gemisch wurde zur Trockne eingedampft und bei HV getrocknet unter Hinterlassen eines dunkelbraunen Feststoffs. Dieses Material wurde in DCM (1100 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und TFA (84 ml, 1100 mMol) wurde tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei 0°C gerührt, in eiskalte gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegossen, mit DCM extrahiert, mit Salzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum hinterließ einen dunkelbraunen Feststoff, der auf Kieselgel aufgetragen wurde, und durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung des (2-Nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylesters als einen gelben Feststoff.

[0071] Verfahren d (aus 2-Nitroacetaniliden): Zu einer Lösung des 2-Nitroacetanilids (100 mMol) und DMAP (122 mg, 1 mMol) in THF (100 ml) wurde bei 23°C tropfenweise innerhalb 15 min eine Lösung von Boc_2O (22,92 g, 105 mMol) in THF (100 ml) gegeben und das Rühren wurde bei 23°C fortgesetzt, bis DC vollständigen Umsatz auswies. Das gesamte Gemisch wurde zur Trockne eingedampft und bei HV getrocknet unter Hinterlassen eines gelben bis dunkelbraunen Feststoffs. Dieses Material wurde in THF (200 ml) gelöst und 25%iges NH_4OH (77 ml, 500 mMol) wurde tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde bei 23°C gerührt, bis DC vollständigen Umsatz auswies, in 1 N HCl-Lösung gegossen, mit EtOAc extrahiert, die organische Schicht mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum hinterließ einen gelben bis braunen Feststoff, der im Allgemeinen rein genug zur weiteren Überführung war oder, falls erforderlich, auf Kieselgel aufgetragen und durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung des (2-Nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylesters als einen gelben Feststoff.

Beispiel B1

(5-Chlor-4-jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0072] Die Titelverbindung wurde über das Isocyanat aus 5-Chlor-4-jod-2-nitrophenylamin (Beispiel A1) (7,0 g, 23,45 mMol) mit Diphosgen (2,12 ml, 17,6 mMol) in EtOAc (30 ml), gefolgt von Behandlung mit tert-BuOH (100 ml) in CH_2Cl_2 (100 ml) gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (7,1 g, 76%).

MS (EI) 398 (M^+) und 400 [$(\text{M} + 2)^+$]; Fp. 82–84°C

Beispiel B2

(4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0073] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus kommerziell erhältlichem 4,5-Dichlor-2-nitroanilin (15 g, 72,5 mMol) und Boc_2O (32,4 g, 148,5 mMol), gefolgt von Behandlung mit 2 Äquiv. TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren c) hergestellt. Erhalten als ein dunkelbrauner Feststoff (21,63 g, 97%).

MS (ISN) 305 [$(\text{M} - \text{H})^-$]; Fp. 68–73°C

Beispiel B3

(5-Fluor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0074] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus 5-Fluor-2-nitro-4-trifluormethylphenylamin;

hergestellt aus kommerziell erhältlichem 4-Amino-2-fluorbenzotrifluorid durch Acetylierung mit Ac_2O in Toluol bei 23°C, Nitrierung mit 100%iger Salpetersäure von 10–23°C und Entacetylierung mit 2 N NaOH in THF bei 50°C] (5,21 g, 23,2 mMol) und Boc_2O (10,63 g, 48,7 mMol), gefolgt von Behandlung mit 2 Äquiv. TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren c) hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (6,33 g, 84%).

MS (ISN) 323 [(M – H)⁻]; Fp. 104°C

Beispiel B4

[4-Jod-2-nitro-5-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0075] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus 4-Jod-2-nitro-5-(2,2,2-trifluorethoxy)phenylamin [hergestellt durch Rühren von 5-Chlor-4-jod-2-nitrophenylamin (Beispiel A1) (8,95 g, 30 mMol), 2,2,2-Trifluorethanol (30 ml) und KOH (4,36 g, 66 mMol) in DMSO (60 ml) bei 23°C für 35 Tage] (10,41 g, 29 mMol) und Boc_2O (12,87 g, 59 mMol), gefolgt von Behandlung mit 2 Äquiv. TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren c) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (13,34 g, 100%).

MS (ISN) 461 [(M – H)⁻].

Beispiel B5

(5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0076] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus kommerziell erhältlichem 5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenylamin [CAS-Nr. 35375-74-7] (22,61 g, 94 mMol) und Boc_2O (42,06 g, 193 mMol), gefolgt von Behandlung mit 2 Äquiv. TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren c) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (31,82 g, 99%).

MS (ISN) 339,1 [(M – H)⁻] und 341 [(M + 2 – H)⁻]; Fp. 113–115°C

Beispiel B6

(5-Chlor-4-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0077] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus kommerziell erhältlichem 3'-Chlor-4'-fluor-6'-nitroacetanilid [CAS-Nr. 81962-58-5] (59 g, 254 mMol) und Boc_2O (58,13 g, 266 mMol), gefolgt von Behandlung mit NH_4OH (25%, 77,5 ml, 507 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren d) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (73,53 g, 100%).

MS (ISN) 289 [(M – H)⁻] und 291 [(M + 2 – H)⁻]; Fp. 73–74°C

Beispiel B7

[2-Nitro-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0078] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus 4-Jod-2-nitro-5-(2,2,2-trifluorethoxy)phenylamin [hergestellt durch Rühren von 5-Chlor-4-jod-2-nitrophenylamin (Beispiel A1), 2,2,2-Trifluorethanol und KOH in DMSO bei 23°C für 32,5 Tage] und Boc_2O , gefolgt von Behandlung mit 2 Äquiv. TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren c) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (18,955 g).

MS (ISN) 403 [(M – H)⁻].

Beispiel B8

(5-Chlor-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0079] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus kommerziell erhältlichem 5-Chlor-4-methyl-2-nitroanilin (10,0 g, 53,6 mMol) und Boc_2O (23,9 g, 109 mMol), gefolgt von Behandlung mit 2 Äquiv. TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren c) hergestellt. Erhalten durch Säulenchromatographie (Toluol/Essigsäureethylester 19:1) als ein gelber Feststoff (14,6 g, 95%).

MS (ISN) 285,1 [(M – H)⁻].

Beispiel B9

(4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0080] Die Titelverbindung wurde über die Di-Boc-Verbindung aus 4-Cyano-5-fluor-2-nitroanilin (24,9 g, 137 mMol) [Ohmori et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 467–475] und Boc₂O (61,5 g, 282 mMol), gefolgt von Behandlung mit 2 Äquiv. TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren B (Verfahren c) hergestellt. Erhalten durch Säulenchromatographie (Hexan/Essigsäureethylester 4:1) als ein hellgelber Feststoff (14,5 g, 39%). MS (ISN) 280,1 [(M – H)[–]].

Allgemeines Verfahren C:

Herstellung von 5-N-substituierten-(2-Nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern:

[0081] (5-Chlor- oder -Fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester wurde mit dem gewünschten Amin, gegebenenfalls mit DMSO, DMF, DMA, NMP oder THF und/oder DIPEA oder Et₃N bei Temperaturen von 23°C bis 130°C, bis DC vollständiges Verschwinden des Chlorids oder Fluorids auswies, gerührt. Die Reaktion wurde auf 23°C gekühlt, auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. In Fällen, wenn das Produkt nicht ausfiel, wurde das Gemisch mit EtOAc extrahiert, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum hinterließ ein Rohprodukt, das, falls erforderlich, durch Kieselsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung der reinen Titelverbindung.

Beispiel C1

(4-Chlor-5-dimethylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0082] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (3,0 g, 9,77 mMol) und Dimethylamin (5,6 N in EtOH, 8,7 ml, 48,8 mMol) in DMSO (35 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (2,81 g). MS (ISP) 316 [(M + H)⁺] und 318 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 136–138°C

Beispiel C2

(5-Dimethylamino-4-jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0083] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B1) (399 mg, 1 mMol) und Dimethylamin (5,6 N in EtOH, 0,36 ml, 2 mMol) in THF (3 ml) bei 65°C für 18 h in einem verschlossenen Rohr gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (386 mg). MS (EI) 407 (M⁺); Fp. 120–122°C

Beispiel C3

{4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-nitrophenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0084] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (3,07 g, 10 mMol), N-(2-Methoxyethyl)methylamin (2,43 ml, 23 mMol) und Et₃N (4,2 ml, 30 mMol) in DMSO (20 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein braunes Öl (3, 57 g). MS (ISP) 360 [(M + H)⁺] und 362 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel C4

(5-Dimethylamino-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0085] Die Titelverbindung wurde aus (5-Fluor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B3) (1,62 g, 5,0 mMol) und Dimethylamin (5,6 N in EtOH, 4,47 ml, 25,0 mMol) in DMSO (10 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,48 g). MS (ISN) 348 [(M – H)[–]]; Fp. 110°C

Beispiel C5

[4-Chlor-5-(ethylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0086] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (3,0 g, 9,77 mMol) und N-Ethyl-methylamin (2,89 g, 48,8 mMol) in DMSO (35 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (3,21 g).
MS (ISP) 330,3 [(M + H)⁺]; Fp. 94°C

Beispiel C6

[9-Chlor-5-(methylpropylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0087] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (3,0 g, 9,77 mMol) und N-Methylpropylamin (2,50 g, 34,2 mMol) in DMSO (30 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (3,58 g).
MS (ISP) 344,3 [(M + H)⁺]; Fp. 68°C

Beispiel C7

[4-Chlor-5-(diethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0088] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (3,0 g, 9,77 mMol) und Diethylamin (3,57 g, 48,8 mMol) in DMSO (35 ml) bei 60°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (2,63 g).
MS (ISP) 344,3 [(M + H)⁺]; Fp. 95°C

Beispiel C8

(4-Chlor-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0089] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) und Pyrrolidin in DMSO bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (6,65 g).
MS (ISP) 342 [(M + H)⁺] und 344 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 157–158°C

Beispiel C9

[4-Chlor-5-(cyclopropylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0090] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (3,07 g, 10 mMol) und Cyclopropylmethylaminhydrochlorid (3,22 g, 30 mMol) und Et₃N (6,97 ml, 50 mMol) in DMSO (30 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (3,25 g).
MS (ISP) 342,2 [(M + H)⁺] und 344 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 104–106°C

Beispiel C10

(2-Nitro-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0091] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5) (6,81 g, 20 mMol) und Pyrrolidin (8,27 ml, 100 mMol) in DMSO (70 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (7,35 g).
MS (ISN) 374 [(M – H)⁺]; Fp. 138–141°C

Beispiel C11

(5-Dimethylamino-4-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0092] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel

B6) (4,94 g, 17 mMol) und Me_2NH (40% in H_2O , 7,9 M, 10,9 ml, 86 mMol) in DMSO (35 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (4,93 g).
MS (ISP) 303 $[(\text{M} + \text{H})^+]$; Fp. 144–148°C

Beispiel C12

(4-Chlor-2-nitro-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0093] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) und Piperidin in DMSO bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,173 g).
MS (ISP) 356 $[(\text{M} + \text{H})^+]$ und 358 $[(\text{M} + 2 + \text{H})^+]$; Fp. 132–133°C

Beispiel C13

(4-Fluor-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0094] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B6) (5,81 g, 20 mMol) und Pyrrolidin (8,27 ml, 100 mMol) in DMSO (40 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (6,42 g).
MS (ISP) 326 $[(\text{M} + \text{H})^+]$; Fp. 188–193°C

Beispiel C14

(5-Azetidin-1-yl-4-chlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0095] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (6,14 g, 20 mMol), Azetidin (2,33 ml, 34 mMol) und Et_3N (8,4 ml, 60 mMol) in DMSO (40 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (5,85 g).
MS (EI) 327 (M^+) und 329 $[(\text{M} + 2)^+]$.

Beispiel C15

(5-Azetidin-1-yl-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0096] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5), Azetidin und Et_3N in DMSO bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (6,925 g).
MS (ISN) 360 $[(\text{M} - \text{H})^-]$.

Beispiel C16

[5-(Cyclopropylmethylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0097] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5) (5,11 g, 15 mMol), Cyclopropylmethylmethylaminhydrochlorid (5,47 g, 45 mMol) und Et_3N (10, 5 ml, 75 mMol) in DMSO (50 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (5,73 g).
MS (ISN) 388 $[(\text{M} - \text{H})^-]$; Fp. 51°C

Beispiel C17

[5-(Cyclopropylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0098] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5) (3,40 g, 10 mMol) und Cyclopropylmethylaminhydrochlorid (3,22 g, 30 mMol) und Et_3N (6,97 ml, 50 mMol) in DMSO (50 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (3,74 g).
MS (ISP) 374,2 $[(\text{M} + \text{H})^+]$.

Beispiel C18

(2-Dimethylamino-2'-fluor-5-nitrophenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester

[0099] Die Titelverbindung wurde aus (2-Chlor-2'-fluor-5-nitrophenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel D3) (9,568 g, ca. 26 mMol) und Me₂NH (60% in H₂O, 12 ml) in DMSO (87 ml) bei 23°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (4,54 g).
MS (ISP) 376,3 [(M + H)⁺].

Beispiel C19

(5-Dimethylamino-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0100] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B8) (3,5 g, 12,2 mMol) und Dimethylamin (11 ml, 33% in EtOH, 61,0 mMol) in DMSO (35 ml) bei 50°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (3,50 g, 97%).
MS (ISP) 296,3 [(M + H)⁺].

Beispiel C20

(4-Cyano-5-dimethylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0101] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B9) (2,0 g, 7,11 mMol) und Dimethylamin (6,3 ml, 33% in EtOH, 35,0 mMol) in DMSO (30 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,87 g, 86%).
MS (ISP) 307,3 [(M + H)⁺].

Beispiel C21

[4-Methyl-5-(methylpropylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0102] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B8) (3,5 g, 12,2 mMol) und N-Methylpropylamin (6,5 ml, 61,0 mMol) in DMSO (35 ml) bei 55°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (3,89 g, 98%).
MS (ISP) 324,4 [(M + H)⁺].

Beispiel C22

[5-(Ethylmethylamino)-4-methyl-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0103] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B8) (3,5 g, 12,2 mMol) und N-Ethylmethylamin (5,5 ml, 61,0 mMol) in DMSO (35 ml) bei 55°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (3,58 g, 95%).
MS (ISP) 310,3 [(M + H)⁺].

Beispiel C23

[4-Chlor-5-(isopropylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0104] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (5,0 g, 16,3 mMol) und N-Isopropylmethylamin (5,95 g, 81,4 mMol) in DMSO (50 ml) bei 75°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (4,07 g, 73%).
MS (ISP) 344,3 [(M + H)⁺].

Beispiel C24

[4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0105] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (5,0 g, 16,3 mMol) und N-Isobutylmethylamin (7,09 g, 81,4 mMol) in DMSO (50 ml) bei RT gemäß dem allge-

meinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein braunes Öl (5,79 g, 99%).
MS (ISP) 358,2 [(M + H)⁺].

Beispiel C25

(4-Cyano-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0106] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B9) (2,0 g, 7,11 mMol) und Pyrrolidin (2,94 ml, 35,6 mMol) in DMSO (30 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,97 g, 83%).
MS (ISP) 331,2 [(M – H)⁻].

Beispiel C26

[4-Cyano-5-(methylpropylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0107] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B9) (1,95 g, 6,93 mMol) und N-Methylpropylamin (3,72 ml, 34,7 mMol) in DMSO (20 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,75 g, 75%).
MS (ISP) 333,3 [(M – H)⁻].

Beispiel C27

(4-Cyano-5-diethylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0108] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B9) (1,95 g, 6,93 mMol) und N,N-Diethylamin (3,60 ml, 34,7 mMol) in DMSO (20 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,78 g, 77%).
MS (ISP) 333,2 [(M – H)⁻].

Beispiel C28

[4-Cyano-5-(isopropylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0109] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B9) (1,95 g, 6,93 mMol) und N-Isopropyl-N-methylamin (3,60 ml, 34,7 mMol) in DMSO (30 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,84 g, 79%).
MS (ISP) 333,3 [(M – H)⁻].

Beispiel C29

[4-Cyano-5-(isobutylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0110] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B9) (1,95 g, 6,93 mMol) und N-Isobutyl-N-methylamin (3,02 g, 34,7 mMol) in DMSO (20 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,87 g, 77%).
MS (ISP) 347,4 [(M – H)⁻].

Beispiel C30

(4-Cyano-2-nitro-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0111] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B9) (2,0 g, 7,11 mMol) und Piperidin (3,51 ml, 35,6 mMol) in DMSO (20 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,94 g, 79%).
MS (ISP) 345,3 [(M – H)⁻].

Beispiel C31

(4-Chlor-5-isobutylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0112] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (3,0 g, 9,77 mMol) und Isobutylamin (3,57 g, 48,8 mMol) in DMSO (20 ml) bei 55°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (2,26 g, 67%).
MS (ISP) 344,2 [(M + H)⁺].

Beispiel C32

[5-(Methylpropylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0113] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5) (4,00 g, 11,7 mMol), N-Methylpropylamin (1,89 ml, 17,6 mMol) und Triethylamin (5,73 ml, 41,1 mMol) in DMSO (30 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (4,04 g, 91%).
MS (ISP) 378,3 [(M + H)⁺].

Beispiel C33

[5-(Isobutylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0114] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5) (4,00 g, 11,7 mMol), N-Isobutylmethylamin (1,54 g, 17,6 mMol) und Triethylamin (5,73 ml, 41,1 mMol) in DMSO (30 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (4,18 g, 91%).
MS (ISP) 390,3 [(M - H)⁻].

Beispiel C34

[5-(Isopropylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0115] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5) (4,00 g, 11,7 mMol), N-Isopropylmethylamin (3,67 ml, 35,2 mMol) und Triethylamin (5,73 ml, 41,1 mMol) in DMSO (30 ml) bei 50°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (3,27 g, 74%).
MS (ISP) 376,3 [(M - H)⁻].

Beispiel C35

[5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0116] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B8) (3,01 g, 10,5 mMol) und N-Isobutylmethylamin (4,56 g, 52,3 mMol) in DMSO (30 ml) bei 55°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (1,84 g, 52%).
MS (ISP) 336,3 [(M - H)⁻].

Beispiel C36

(4-Methyl-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0117] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B8) (3,01 g, 10,5 mMol) und Pyrrolidin (4,33 ml, 52,3 mMol) in DMSO (30 ml) bei 55°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (3,27 g, 97%).
MS (ISP) 320,3 [(M - H)⁻]; Fp. 145°C

Beispiel C37

(4-Chlor-5-isopropylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0118] Die Titelverbindung wurde aus (4,5-Dichlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B2) (5,0 g, 16,3 mMol) und Isopropylamin (7,0 ml, 81,4 mMol) in DMSO (35 ml) bei 55°C gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (3,95 g, 73%).
MS (ISP) 330,2 [(M + H)⁺].

Beispiel C38

(5-Isobutylamino-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0119] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B5) (5,00 g, 14,7 mMol), Isobutylamin (7,36 ml, 73,4 mMol) in DMSO (35 ml) bei RT gemäß dem allgemeinen Verfahren C hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (5,39 g, 97%).
MS (ISP) 376,3 [(M – H)⁻].

Allgemeines Verfahren D:

Herstellung von (4-Aryl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern durch direktes Suzuki-Kuppeln von (4-Jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern mit Arylboronsäuren

[0120] Ein Gemisch des (4-Jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylesters (3,0 mMol), der Arylboronsäure (4,5 mMol) und PdCl₂(PPh₃)₂ (2 Mol-%) wurde in 1,4-Dioxan (25 ml) und 2 M Na₂CO₃-Lösung (7,5 ml) [oder alternativ mit 1 M NaHCO₃-Lösung (7,5 ml), LiCl (6,0 mMol) und (Ph₃P)₄Pd (3 Mol-%) in DME (30 ml); auch möglich mit Et₃N (9,0 mMol), Pd(OAc)₂ (3 Mol-%), PPh₃ (6 Mol-%) in DMF (10 ml) bei 100°C], bis DC vollständigen Umsatz des Jodids auswies, unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, H₂O (25 ml) wurde zugegeben und das Produkt wurde mit Ether oder EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels hinterließ einen braunen Rückstand, der durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Cyclohexan/Ether oder Cyclohexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung der Titelverbindung.

Beispiel D1

(2-Dimethylamino-2',3'-difluor-5-nitrobiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester

[0121] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-4-jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C2) und 2,3-Difluorphenylboronsäure gemäß dem allgemeinen Verfahren D hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (3,096 g).
MS (ISN) 392 [(M – H)⁻].

Beispiel D2

[2'-Fluor-5-nitro-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester

[0122] Die Titelverbindung wurde aus [4-Jod-2-nitro-5-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B4) und 2-Fluorphenylboronsäure gemäß dem allgemeinen Verfahren D hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (1,39 g).
MS (ISP) 491 [(M + H)⁺]; Fp. 73–75°C

Beispiel D3

(2-Chlor-2'-fluor-5-nitrobiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester

[0123] Die Titelverbindung wurde aus (5-Chlor-4-jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B1) (30 g, 75,3 mMol) und 2-Fluorphenylboronsäure (13,82 g, 98,8 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren D hergestellt. Erhalten als ein gelbes Gummi (1,39 g).
MS (ISN) 365,0 [(M – H)⁻].

Allgemeines Verfahren E:

Herstellung von (4-Aryl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern durch Suzuki-Kuppeln von (4-Jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern mit Bis(pinacolato)dibor und anschließende Reaktion mit Arylhalogeniden:

[0124] Ein Gemisch von (4-Jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (2,0 mMol), Bis(pinacolato)dibor (2,2 mMol), KOAc (6,0 mMol) und $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 Mol-%) in 1,4-Dioxan (25 ml) wurde bei 100°C gerührt, bis DC vollständigen Umsatz des Jodids auswies [vgl. Tetr. Lett. 1997, 38, 3841–3844]. Nach Zugabe des Arylhalogenids (4,0 mMol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 Mol-%) und 2 M Na_2CO_3 -Lösung (7,5 ml) wurde das Gemisch bei 100°C gerührt, bis DC vollständigen Umsatz des Zwischenprodukts Boronester auswies. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, H_2O (30 ml) wurde zugegeben und das Produkt wurde mit Ether oder EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (100 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels hinterließ einen braunen Rückstand, der durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Cyclohexan/Ether oder Cyclohexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung der Titelverbindung.

Allgemeines Verfahren F:

Herstellung von 5-Chlor-2-nitro-4-pyrrol-1-ylphenylaminen durch Kondensation von 5-Chlor-2-nitro-1,4-phenylendiamin mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuranen [vgl. J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1003–1005]:

[0125] Ein Gemisch von 5-Chlor-2-nitro-1,4-phenylendiamin (4,69 g, 25 mMol), dem 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (26–32,5 mMol) in HOAc (150 ml) wurde bei 60–120°C gerührt, bis DC vollständigen Umsatz des Phenylendiamins auswies. Nach Kühlen auf 23°C wurde das Gemisch in Salzlösung (500 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (300 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels hinterließ einen braunen Rückstand, der durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Cyclohexan/EtOAc gereinigt wurde, unter Gewinnung der Titelverbindung.

Allgemeines Verfahren G:

Herstellung von 2,5-Dimethoxydihydrofuranen durch Bromierung von Furanen in MeOH [vgl. Tetrahedron 1971, 27, 1973–1996]:

[0126] Zu einer Lösung des Furans (177,5 mMol) in einem Gemisch von wasserfreiem Ether (54 ml) und absolutem MeOH (79 ml), gehalten bei –35°C, wurde schrittweise unter Rühren Brom (10,0 ml, 195 mMol) in MeOH (105 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten gerührt, mit wässrigem NH_3 auf pH 8 gesättigt und auf 23°C erwärmen lassen. In Eiswasser gegossen, mit Ether (3 × 400 ml) extrahiert, mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels hinterließ eine gelbe Flüssigkeit, die durch Vakuumdestillation gereinigt wurde, unter Gewinnung der Titelverbindung.

Allgemeines Verfahren H:

Herstellung von (4-Alkynyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern durch Sonogashira-Kuppeln von (4-Jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern mit acetylenischen Verbindungen;

[0127] Auch Sonogashira-Kuppeln von (4-Ethynyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern mit Arylhalogeniden:

Ein Gemisch des Halogenids (3,0–4,5 mMol), acetylenischer Verbindung (3,0–4,5 mMol), Et_3N (13,5 mMol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 Mol-%) und PPh_3 (2,5 Mol-%) in THF (12 ml) [mit sehr unlöslichem Material DMF (bis zu 12 ml) könnte zugegeben werden] wurde 20 min bei 23°C gerührt, während mit Argon gespült wurde. CuI (1,2 Mol-%) wurde zugegeben und das Rühren wurde bei 60°C unter Argonatmosphäre fortgesetzt, bis DC vollständigen Umsatz der geringen Komponente auswies [vgl. J. Org. Chem. 1998, 63, 8551]. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, 5%ige Zitronensäure (50 ml) wurde zugegeben und das Produkt wurde mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, gefolgt von Trocknen über MgSO_4 . Entfernung des Lösungsmittels hinterließ einen gelben Rückstand, der durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt wurde und/oder mit Hexan oder wässrigem EtOH verrieben wurde, unter Gewinnung der Titelverbindung.

Beispiel H1

(5-Hydroxymethyl-2-nitro-4-phenylethynylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0128] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-4-jod-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C2) (386 mg, 0,97 mMol) und Phenylacetylen (149 mg, 1,46 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren H hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (370 mg).
MS (EI) 381 (M^+); Fp. 141–149°C

Allgemeines Verfahren J:

Herstellung von (2-Aminophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern durch Reduktion von (2-Nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern:

Verfahren a: Katalytische Hydrierung

[0129] Ein Gemisch der Nitroverbindung (1,0 mMol) in MeOH oder EtOH und THF (1:1 ca. 20 ml) [oder nur EtOAc für aromatische Chloride] und 10%igem Palladium-auf-Kohlenstoff (20 mg), Raney-Nickel (20 mg) oder 5% Platin-auf-Kohlenstoff wurde bei 23°C unter Wasserstoffatmosphäre heftig gerührt, bis DC vollständigen Umsatz auswies. Der Katalysator wurde abfiltriert, sorgfältig mit MeOH oder EtOH und THF (1:1) [oder EtOAc] filtriert, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt unter Gewinnung der Titelverbindung, die im Allgemeinen rein genug für weitere Überführungen war, jedoch falls notwendig aus heißem Hexan kristallisiert werden konnte.

Verfahren b: Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

[0130] Ein Gemisch der Nitroverbindung (1,0 mMol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,0 mMol) wurde entweder mit EtOH (30 ml) bei 70–80°C oder alternativ in Pyridin (3 ml) und DMF (12 ml) bei 23°C unter Argonatmosphäre gerührt, bis DC vollständigen Umsatz [vgl. Tetr. Lett. 1984, 25, 839] auswies. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung auf pH 8 gebracht und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels hinterließ einen gelben Feststoff, der, falls erforderlich, durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt werden kann.

Verfahren c: Reduktion mit Zn und NH_4Cl

[0131] Zu einem Gemisch der Nitroverbindung (1,0 mMol) in EtOH/THF/gesättigter NH_4Cl -Lösung (1:1:1, 30 ml) wurde Zinkstaub (3,0 mMol) gegeben und das Gemisch wurde bei 70°C unter Argonatmosphäre gerührt, bis DC vollständigen Umsatz auswies. Wässrige Aufarbeitung wie in Verfahren b beschrieben.

Beispiel J1

(2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0132] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-dimethylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C1) (2,76 g, 8,74 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (2,3 g).
MS (ISP) 286 [$(M + H)^+$] und 288 [$(M + 2 + H)^+$]; Fp. 96–101°C

Beispiel J2

(2-Amino-5-dimethylamino-4-phenylethynylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0133] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-2-nitro-4-phenylethynylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel H1) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (1,927 g).
MS (ISP) 352 [$(M + H)^+$].

Beispiel J3

(5-Amino-2-dimethylamino-2',3'-difluorbiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester

[0134] Die Titelverbindung wurde aus (2-Dimethylamino-2',3'-difluor-5-nitrobiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel D1) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (2,206 g).
MS (ISP) 364 [(M + H)⁺].

Beispiel J4

{2-Amino-4-chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0135] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-nitrophenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C3) (3,46 g, 9,62 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (2,25 g).
MS (ISP) 330 [(M + H)⁺] und 332 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 112°C

Beispiel J5

[5-Amino-2'-fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester

[0136] Die Titelverbindung wurde aus [2'-Fluor-5-nitro-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel D2) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein grauer Feststoff (1,17 g).
MS (ISP) 401 [(M + H)⁺].

Beispiel J6

(2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0137] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C4) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als eine amorphe gelbe Substanz (1,34 g).
MS (ISP) 320 [(M + H)⁺].

Beispiel J7

[2-Amino-4-chlor-5-(ethylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0138] Die Titelverbindung wurde aus [4-Chlor-5-(ethylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C5) (3,0 g, 9,09 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (2,64 g).
MS (ISP) 300,3 [(M + H)⁺]; Fp. 81°C

Beispiel J8

[2-Amino-4-chlor-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0139] Die Titelverbindung wurde aus [4-Chlor-5-(methylpropylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C6) (3,15 g, 9,16 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (2,58 g).
MS (ISP) 314,3 [(M + H)⁺]; Fp. 92°C

Beispiel J9

[2-Amino-4-chlor-5-(diethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0140] Die Titelverbindung wurde aus [4-Chlor-5-(diethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C7) (2,25 g, 6,54 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Ver-

fahren b) hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (1,55 g).
MS (ISP) 314,3 [(M + H)⁺]; Fp. 110°C

Beispiel J10

(2-Amino-4-chlor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0141] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-2-nitro-5-pyrrolidin-1-yl-phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C8) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein roter Feststoff (4,80 g).
MS (ISP) 312 [(M + H)⁺] und 314 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 136–138°C

Beispiel J11

[2-Amino-4-chlor-5-(cyclopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0142] Die Titelverbindung wurde aus [4-Chlor-5-(cyclopropylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C9) (3,2 g, 9,36 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als brauner Feststoff (2,00 g).
MS (ISP) 312 [(M + H)⁺] und 314 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel J12

(2-Amino-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0143] Die Titelverbindung wurde aus (2-Nitro-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C10) (7,35 g, 19,75 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein helloranger Feststoff (6,75 g).
MS (ISP) 346 [(M + H)⁺]; Fp. 101–103°C

Beispiel J13

(2-Amino-5-dimethylamino-4-fluorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0144] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-4-fluor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C11) (4,88 g, 16 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein grüner Feststoff (4,55 g).
MS (ISP) 270 [(M + H)⁺]; Fp. 120–123°C

Beispiel J14

(2-Amino-4-chlor-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0145] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-2-nitro-5-piperidin-1-yl-phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C12) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (747 mg).
MS (ISP) 326 [(M + H)⁺] und 328 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 149–151°C

Beispiel J15

(2-Amino-4-fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0146] Die Titelverbindung wurde aus (4-Fluor-2-nitro-5-pyrrolidin-1-yl-phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C13) (6,37 g, 20 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein grauer Feststoff (5,92 g).
MS (ISP) 296 [(M + H)⁺]; Fp. 75–76°C

Beispiel J16

(2-Amino-5-azetidin-1-yl-4-chlorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0147] Die Titelverbindung wurde aus (5-Azetidin-1-yl-4-chlor-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C14) durch Hydrierung mit 5% Pt/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein weißer Feststoff (3,664 g).

MS (ISP) 298 [(M + H)⁺] und 300 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 176–179°C

Beispiel J17

(2-Amino-5-azetidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0148] Die Titelverbindung wurde aus (5-Azetidin-1-yl-2-nitro-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C15) durch Hydrierung mit 5% Pt/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein weißer Feststoff (5,173 g).

MS (ISP) 332 [(M + H)⁺]; Fp. 166–167°C

Beispiel J18

[2-Amino-5-(cyclopropylmethylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0149] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Cyclopropylmethylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C16) (5,66 g, 14,5 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als gelber Feststoff (4,7 g).

MS (ISP) 360 [(M + H)⁺]; Fp. 56°C

Beispiel J19

[2-Amino-5-(cyclopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0150] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Cyclopropylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C17) (3,74 g, 9,96 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein oranger Halbfeststoff (2,00 g).

MS (ISP) 346,4 [(M + H)⁺].

Beispiel J20

(5-Amino-2-dimethylamino-2'-fluorbiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester

[0151] Die Titelverbindung wurde aus (2-Dimethylamino-2'-fluor-5-nitro-biphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C18) (4,54 g, 12,1 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (3,324 g).

MS (ISP) 346,4 [(M + H)⁺].

Beispiel J21

[2-Amino-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0152] Die Titelverbindung wurde aus [2-Nitro-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel B7) durch Hydrierung mit 5% Pt/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (17,374 g).

MS (ISP) 375 [(M + H)⁺].

Beispiel J22

(2-Amino-5-dimethylamino-4-methylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0153] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-4-methyl-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C19) (3,22 g, 10,9 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J

(Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein grauer Feststoff (2,05 g, 58%).
MS (ISP) 266,3 [(M + H)⁺]; Fp. 78°C

Beispiel J23

(2-Amino-4-cyano-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0154] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-dimethylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C20) (3,9 g, 12,7 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (2,05 g, 58%).
MS (ISP) 277,2 [(M + H)⁺]; Fp. 120°C

Beispiel J24

[2-Amino-4-methyl-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0155] Die Titelverbindung wurde aus [4-Methyl-5-(methylpropylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C21) (3,59 g, 11,1 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein purpurfarbener Feststoff (3,23 g, 99%).
MS (ISP) 294,4 [(M + H)⁺].

Beispiel J25

[2-Amino-5-(ethylmethylamino)-4-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0156] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Ethylmethylamino)-4-methyl-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C22) (3,28 g, 10,6 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein purpurfarbener Feststoff (2,94 g, 99%).
MS (ISP) 280,3 [(M + H)⁺].

Beispiel J26

[2-Amino-4-chlor-5-(isopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0157] Die Titelverbindung wurde aus [4-Chlor-5-(isopropylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C23) (4,07 g, 11,8 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (3,08 g, 83%).
MS (ISP) 314,3 [(M + H)⁺]; Fp. 116°C

Beispiel J27

[2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0158] Die Titelverbindung wurde aus [4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C24) (5,55 g, 15,5 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (3,98 g, 78%).
MS (ISP) 328,3 [(M + H)⁺].

Beispiel J28

(2-Amino-4-cyano-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0159] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-2-nitro-5-pyrrolidin-1-yl-phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C25) (1,82 g, 5,48 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (1,27 g, 77%).
MS (ISP) 303,2 [(M + H)⁺].

Beispiel J29

[2-Amino-4-cyano-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0160] Die Titelverbindung wurde aus [4-Cyano-5-(methylpropylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C26) (1,64 g, 4,90 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein dunkelrotes Öl (1,24 g, 83%).
MS (ISP) 305,3 [(M + H)⁺].

Beispiel J30

(2-Amino-4-cyano-5-diethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0161] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-diethylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C27) (1,66 g, 4,96 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (1,38 g, 91%).
MS (ISP) 305,3 [(M + H)⁺]; Fp. 151°C

Beispiel J31

[2-Amino-4-cyano-5-(isopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0162] Die Titelverbindung wurde aus [4-Cyano-5-(isopropylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C28) (1,73 g, 5,17 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (1,56 g, 99%).
MS (ISP) 305,3 [(M + H)⁺]; Fp. 77°C

Beispiel J32

[2-Amino-4-cyano-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0163] Die Titelverbindung wurde aus [4-Cyano-5-(isobutylmethylamino)-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C29) (1,76 g, 5,05 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (1,55 g, 96%).
MS (ISP) 319,5 [(M + H)⁺]; Fp. 88°C

Beispiel J33

(2-Amino-4-cyano-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0164] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-2-nitro-5-piperidin-1-yl-phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C30) (2,08 g, 5,71 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (1,67 g, 99%).
MS (ISP) 317,2 [(M + H)⁺]; Fp. 86°C

Beispiel J34

(2-Amino-4-chlor-5-isobutylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0165] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-isobutylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C31) (1,93 g, 5,61 mMol) durch Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (1,30 g, 74%).
MS (ISP) 314,3 [(M + H)⁺].

Beispiel J35

[2-Amino-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0166] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Methylpropylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C32) (3,78 g, 10,0 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen

Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein rotes Öl (3,40 g, 98%).
MS (ISP) 248,4 [(M + H)⁺].

Beispiel J36

[2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0167] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Isobutylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C33) (3,88 g, 9,91 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein oranges Öl (2,70 g, 75%).
MS (ISP) 362,3 [(M + H)⁺].

Beispiel J37

[2-Amino-5-(isopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0168] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Isopropylmethylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C34) (2,98 g, 7,90 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein oranges Öl (2,42 g, 88%).
MS (ISP) 348,5 [(M + H)⁺].

Beispiel J38

[2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0169] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-nitrophenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C35) (1,48 g, 4,39 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein weißer Feststoff (1,08 g, 80%).
MS (ISP) 308,3 [(M + H)⁺]; Fp. 71°C

Beispiel J39

(2-Amino-4-methyl-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0170] Die Titelverbindung wurde aus (4-Methyl-2-nitro-5-pyrrolidin-1-yl-phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C36) (3,27 g, 10,2 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (2,48 g, 83%).
MS (ISP) 292,3 [(M + H)⁺]; Fp. 115°C

Beispiel J40

(2-Amino-4-chlor-5-isopropylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0171] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-isopropylamino-2-nitrophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C37) (3,75 g, 11,3 mMol) durch Reduktion mit SnCl₂·2H₂O gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (2,90 g, 86%).
MS (ISP) 303,3 [(M + H)⁺].

Beispiel J41

[2-Amino-5-(isobutylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0172] Die Titelverbindung wurde aus [5-(Isobutylamino)-2-nitro-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel C38) (5,28 g, 13,99 mMol) durch Hydrierung mit 10% Pd/C gemäß dem allgemeinen Verfahren J (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein schwachgelber Feststoff (3,69 g, 76%).
MS (ISP) 348,5 [(M + H)⁺]; Fp. 141°C

[0173] Die nachstehenden Beispiele betreffen die Herstellung von 3-Aryl-3-oxopropionsäureethyl- oder -tert-butylestern (allgemeine Formel IVa), die als Bausteine bei der Synthese der Zielverbindungen dienen (Syntheschema H):

Allgemeines Verfahren K

Verfahren a) Herstellung von 3-Aryl-3-oxo-propionsäureethyl- oder -tert-butylestern

[0174] Die 3-Aryl-3-oxopropionsäureethyl- oder -tert-butylester wurden aus Arylsäurechloriden und Malonsäureethyl- oder -tert-butylesterkaliumsalz [CAS-Nr. 6148-64-7 und 75486-33-8] mit Et_3N und MgCl_2 in CH_3CN bei 0°C bis 23°C gemäß Synthesis 1993, 290, hergestellt. Wenn die freie Arylcarbonsäure in dieser Reaktion angewendet wurde, wurde sie durch Behandlung mit Chlorameisensäureethylester und Et_3N in $\text{THF}/\text{CH}_3\text{CN}$ bei 0°C vor der Reaktion mit dem Malonatsalz aktiviert.

Verfahren b) Herstellung von 3-Aryl-3-oxo-propionsäure-tert-butylestern

[0175] Die 3-Aryl-3-oxo-propionsäure-tert-butylester wurden alternativ aus Methyl- oder Ethylarylestern durch Behandlung mit Lithium-tert-butylacetat [hergestellt durch Behandlung von Essigsäure-tert-butylester mit Lithiumdiisopropylamid in THF bei -78°C] in Gegenwart von Lithium-tert-butoxid gemäß Synthesis 1985, 45 hergestellt. Wenn das Produkt restliches Ausgangsmaterial nach Aufarbeitung enthielt, könnte es somit durch selektive Verseifung mit LiOH in $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ bei 23°C entfernt werden.

Verfahren c) Herstellung von 3-Aryl-3-oxo-propionsäuren

[0176] Die 3-Aryl-3-oxopropionsäuren wurden aus den Arylsäurechloriden und Bis(trimethylsilyl)malonat mit Et_3N und LiBr in CH_3CN bei 0°C gemäß Synth. Commun. 1985, 15, 1039 (Verfahren c1) oder mit $n\text{-BuLi}$ in Ether bei -60°C bis 0°C gemäß Synthesis 1979, 787 (Verfahren c2) hergestellt.

Beispiel K1

3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)propionsäureethylester

[0177] Die Titelverbindung wurde aus 3-[1,2,3]Triazol-1-yl-benzoesäure, hergestellt durch Erhitzen unter Rückfluss von 3-Azidobenzoesäuremethylester [CAS-Nr. 93066-93-4] in Trimethylsilylacetylen, gefolgt von Verseifung mit wässriger NaOH in unter Rückfluss erhitztem EtOH] durch Aktivierung von Chlorameisensäureethylester/ Et_3N und Reaktion mit Malonsäureethylesterkaliumsalz mit Et_3N und MgCl_2 in CH_3CN gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (2,22 g).
MS (EI) 259 (M^+); Fp. $72\text{--}74^\circ\text{C}$

Beispiel K2

3-(3-Cyano-phenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0178] Die Titelverbindung wurde aus 3-Cyanobenzoesäuremethylester [CAS-Nr. 13531-48-1] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner öliger Halbfeststoff.
MS (EI) 245 (M^+).

Beispiel K3

3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0179] Die Titelverbindung wurde aus 2-Cyanoisonicotinsäureethylester [CAS-Nr. 58481-14-4] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (7,70 g).
MS (ISN) 245 [($\text{M} - \text{H}$)].

Beispiel K4

3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0180] Die Titelverbindung wurde aus 3-(3-Methylisoxazol-5-yl)benzoesäureethylester [hergestellt durch Reaktion von 3-Ethynylbenzoesäureethylester [CAS-Nr. 178742-95-5] mit einem Gemisch von NCS , Acetaldoxim, Et_3N und katalytischer Menge Pyridin in CHCl_3 bei 50°C gemäß Tetrahedron 1984, 40, 2985–2988] durch Be-

handlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (2,54 g).
MS (ISP) 302 [(M + H)⁺]; Fp. 50–56°C

Beispiel K5

(RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0181] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) 3-Azidobenzoesäuremethylester [CAS-Nr. 93066-93-4] (15,55 g, 88 mMol) und (RS)-tert-Butyldimethyl-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)prop-1-ynyl]silan [CAS-Nr. 135294-85-8] (33,50 g, 132 mMol) wurden 10 Tage auf 60°C erhitzt; ii.) Das erhaltene Material (48,2 g, ca. 88 mMol) wurde in TBAF (300 ml, 1 M in THF) bei 70°C für 6 Tage gerührt und anschließend in 1 N HCl (400 ml) für 2 h unter Rückfluss erhitzt; iii.) Das erhaltene Material (16,15 g, 74 mMol) wurde in MeOH (400 ml) und konz. H₂SO₄ (30 ml) bei 23°C für 11 Tage gerührt. iv.) Teil des erhaltenen Materials (4,60 g, 19,7 mMol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (2,67 ml, 29,5 mMol) und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM (38 ml) bei 23°C für 20 h umgesetzt] (6,20 g, 19,5 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß meinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (8,47 g).
MS (ISP) 402 [(M + H)⁺].

Beispiel K6

3-[2-(3-Methylisoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0182] Die Titelverbindung wurde aus 2-(3-Methylisoxazol-5-yl)isonicotinsäuremethylester [hergestellt durch i.) Reaktion von 2-Jodisonicotinsäuremethylester [CAS-Nr. 134579-47-8] mit Trimethylsilylacetylen gemäß allgemeinem Verfahren H; ii.) Desilylierung durch Reaktion mit kat. K₂CO₃ in MeOH bei 0°C für 4 h; iii.) Cycloadition mit einem Gemisch von NCS, Acetaldoxim, Et₃N und kat. Menge Pyridin in CHCl₃ bei 50°C gemäß Tetrahedron 1984, 40, 2985–2988] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (5,17 g).
MS (EI) 302 (M⁺); Fp. 59–67°C

Beispiel K7

3-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0183] Die Titelverbindung wurde aus 3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)benzoesäuremethylester [hergestellt durch i.) Reaktion von 1-(3-Bromphenyl)-3-dimethylaminopropenon [CAS-Nr. 163852-04-8] mit Methylhydrazin in EtOH bei 23°C für 2,5 Tage; ii.) chromatographische Trennung der erhaltenen Isomeren; iii.) Behandlung des sauberen Isomers mit n-BuLi in THF bei –78°C für 1 h, gefolgt von Stoppen mit einem CO₂-Strom und anschließende Veresterung mit MeOH und konz. H₂SO₄ bei 23°C für 48 h] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (5,96 g).
MS (EI) 300 (M⁺).

Beispiel K8

3-[3-(5-Dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxo-propionsäure-tert-butylester

[0184] Die Titelverbindung wurde aus 3-(5-Dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)benzoesäuremethylester [hergestellt aus 3-Azidobenzoesäuremethylester gemäß Syntheseschritten i.) to iii.), wie bei der Herstellung von Beispiel K5 beschrieben, und Umsetzen des erhaltenen Produkts mit SOCl₂ in THF bei 0 bis 23°C für 1 h, gefolgt von Zugabe von Dimethylamin (7,9 M in H₂O) und Rühren bei 23 bis 70°C für 1 h] (2,14 g, 8,22 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (2,90 g).
MS (ISP) 345 [(M + H)⁺].

Beispiel K9

3-[3-(3-Methoxymethylisoxazol-5-yl)-phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0185] Die Titelverbindung wurde aus 3-(3-Methoxymethylisoxazol-5-yl)benzoesäuremethylester [hergestellt durch Reaktion von 3-Ethynylbenzoesäureethylester [CAS-Nr. 178742-95-5] mit einem Gemisch von NCS, 2-Methoxyacetaldoxim [CAS-Nr. 71494-93-4], Et₃N und kat. Menge Pyridin in CHCl₃ bei 50°C gemäß Tetrahedron 1984, 40, 2985–2988] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als eine hellgelbe Flüssigkeit (1,548 g). MS (EI) 331 (M⁺).

Beispiel K10

(RS)-3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0186] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-thiazol-2-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) Ein Gemisch von 3-Thiocarbamoylbenzoesäuremethylester [CAS-Nr. 106748-27-0] (7,8 g), 1,3-Dichlor-2-propanon (8,4 g) und Natriumbicarbonat (8,4 g) in 1,4-Dioxan (180 ml) wurde 24 h auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 20°C abgekühlt und zu einer gerührten Lösung von Natriummethoxid (5,4 g) in Methanol (200 ml) gegeben. Das Rühren wurde 0,5 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde in eiskalte 2 N HCl (200 ml) gegossen und das Produkt wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan/Hexan kristallisiert unter Gewinnung von 3-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)-benzoesäuremethylester (7,5 g) als hellbraune Kristalle, 115–117°C; ii.) Ein Gemisch von diesem Material (7,5 g), Dihydropyran (4,1 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,19 g) in Essigsäureethylester (50 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung und mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von (RS)-3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (9,6 g) als ein schwachgelbes Öl.] (3,5 g, 11 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachgelbes Öl (3,8 g). MS (ISP) 418,2 [(M + H)⁺].

Beispiel K11

(RS)-3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0187] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-oxazol-2-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) Ein Gemisch von 3-Carbamoylbenzoesäuremethylester [CAS-Nr. 106748-24-7] (17,9 g) und 1,3-Dichlor-2-propanon (14,0 g) wurde 1,5 h auf 140°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf 20°C gekühlt und konz. Schwefelsäure (12 ml) wurde vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wurde 10 Minuten gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Das Produkt wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:1) als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-(4-Chlormethyloxazol-2-yl)benzoesäuremethylester (11,8 g) als ein schwachgelbes Öl. MS (ISP) 252,2 [(M + H)⁺]. ii.) Eine Lösung von diesem Material (7,6 g) und Lithiumhydroxidmonohydrat (5,0 g) in DMSO (30 ml) wurde 7 h auf 60°C erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Schicht wurde durch die Zugabe von 6 N HCl auf pH 1 angesäuert und der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und aus Dichlormethan/Hexan kristallisiert. Die schwachgelben Kristalle (5,5 g) wurden in DMSO (25 ml) gelöst und nach Zugabe von N,N,N',N'-Tetramethyl-guanidin (4,4 ml) und Methyljodid (2,2 ml) wurde das Gemisch 1 h bei 20°C gerührt. Essigsäureethylester wurde zugegeben und das Gemisch wurde nacheinander mit Wasser, 1 N HCl und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:1) als Elutionsmittel chromatographiert und das gereinigte Produkt wurde aus Diethylether/Hexan kristallisiert unter Gewinnung von 3-(4-Hydroxymethyloxazol-2-yl)benzoesäuremethylester (2,1 g) als weiße Kristalle, Fp. 118–119°C; iii.) Ein Gemisch dieses Materials (2,1 g), Dihydropyran (1,2 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,1 g) in Essigsäureethylester (15 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung und mit Salzlösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von (RS)-3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-oxazol-2-yl]benzoesäuremethylester (3,5 g) als ein schwachgelbes Öl.] (3,5 g, 11 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein schwachgelbes Öl (3,8 g). MS (ISP) 402,5 [(M + H)⁺].

Beispiel K12

(RS)-3-Oxo-3-[3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-isoxazol-5-yl]-phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0188] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-isoxazol-5-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) 4-(3-Bromphenyl)-2,4-dioxobuttersäureethylester [CAS-Nr. 151646-31-0] (7,55 g, 23 mMol) und Hydroxylaminhydrochlorid (4,74 g, 68 mMol) wurden unter Rückfluss in EtOH 1 h erhitzt; ii.) Der erhaltene Ester (5,94 g, 20 mMol) wurde mit LiAlH₄ (761 mg, 20 mMol) in THF bei -10°C für 1 h reduziert; iii.) Der erhaltene Alkohol (4,90 g, 19 mMol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 20 h umgesetzt. iv.) Der erhaltene THP-Ether (5,24 g, 15 mMol) wurde mit n-BuLi bei -78°C für 45 min behandelt, gefolgt von einem CO₂-Strom; v.) Die erhaltene rohe Säure wurde in MeOH (90 ml) und konz. H₂SO₄ (6,5 ml) bei 50°C für 12 h gerührt. vi.) Das erhaltene Material (2,01 g, 8,62 mMol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (1,17 ml, 12,9 mMol) und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM (17 ml) bei 23°C für 5 h umgesetzt.] (2,44 g, 7,7 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (3,06 g). MS (ISP) 402 [(M + H)⁺].

Beispiel K13

(RS)-3-[3-[3-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-isoxazol-5-yl]-phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0189] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[3-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) (3-Bromphenyl)-3-oxopropionsäureethylester [CAS-Nr. 21575-91-7], Pyrrolidin und TMSOTf in Benzol wurden 16 h (Org. Synth. 53, 59) unter Rückfluss erhitzt; ii.) Der erhaltene 3-(3-Bromphenyl)-3-pyrrolidin-1-ylacrylsäureethylester wurde mit Nitroethan, POCl₃ und Et₃N bei 23°C umgesetzt; iii.) Der erhaltene 5-(3-Bromphenyl)-3-methylisoxazol-4-carbonsäureethylester wurde mit LiAlH₄ in THF bei -10°C für 1 h reduziert; iv.) Das erhaltene [5-(3-Bromphenyl)-3-methylisoxazol-4-yl]methanol wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 20 h umgesetzt. iv.) Der erhaltene THP-Ether wurde mit n-BuLi bei -78°C für 45 min behandelt, gefolgt von einem CO₂-Strom; v.) Die erhaltene rohe Säure wurde mit MeOH und konz. H₂SO₄ bei 50°C für 18 h gerührt. vi.) Der erhaltene 3-(4-Hydroxymethyl-3-methylisoxazol-5-yl)benzoesäuremethylester wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 1 h umgesetzt.] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein hellgelbes Öl (972 mg). MS (EI) 416 [(M + H)⁺].

Beispiel K14

(RS)-3-[3-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]-phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0190] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) 4-(3-Bromphenyl)-2,4-dioxobuttersäureethylester [CAS-Nr. 151646-31-0] (6,135 g, 21 mMol), MeNHNH₂ (1,296 ml, 25 mMol) und HCl (4 M in Dioxan, 6,25 ml, 25 Mol) in EtOH (35 ml) wurden 1,5 h unter Rückfluss erhitzt; ii.) Der erhaltene 5-(3-Bromphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (7,02 g, 22,7 mMol) wurde mit LiAlH₄ (862 mg, 22,7 mMol) in THF (60 ml) bei -10°C für 1 h reduziert; iii.) Das erhaltene [5-(3-Bromphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]methanol (6,34 g, 24 mMol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (3,25 ml, 36 mMol) und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM (50 ml) bei 23°C für 23 h umgesetzt. iv.) Das erhaltene (RS)-[5-(3-Bromphenyl)-1-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1H-pyrazol] (8,64 g, 25 mMol) wurde mit n-BuLi bei -78°C für 45 min behandelt, gefolgt von einem CO₂-Strom; v.) Die erhaltene rohe Säure wurde in MeOH (90 ml) und konz. H₂SO₄ (6,5 ml) bei 50°C für 5 h gerührt. vi.) Der erhaltene 3-(5-Hydroxymethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)benzoesäuremethylester wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 1 h umgesetzt.] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein hellgelbes Öl (972 mg). MS (EI) 416 [(M + H)⁺].

zol-3-yl)benzoesäuremethylester (3,41 g, 13,85 mMol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (1,75 ml, 20,77 mMol) und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM (28 ml) bei 23°C für 18 h umgesetzt.] (3,93 g, 11,9 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (4,90 g).
MS (ISP) 415 [(M + H)⁺].

Beispiel K15

(RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0191] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt aus (Z)-3-(Hydroxyiminomethyl)benzoesäuremethylester [CAS-Nr. 91186-80-0] durch Behandlung mit NCS, katalytischer Menge Pyridin in CHCl₃, gefolgt von Zugabe von (RS)-Tetrahydro-2-(2-propinyloxy)-2H-pyran und langsamer Zugabe von Et₃N in CHCl₃ bei 23°C] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (3,00 g).
MS (ISN) 400,5 [(M – H)[–]].

Beispiel K16

3-Oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester

[0192] Die Titelverbindung wurde aus 3-Pyrazol-1-yl-benzoesäuremethylester [CAS-Nr. 168618-35-7] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (5,00 g).
MS (EI) 286 (M⁺).

Beispiel K17

(RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0193] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) Ein Gemisch von 3-Hydrazinobenzoesäuremethylesterhydrochlorid [CAS-Nr. 167626-26-8] (15,14 g, 75 mMol), 2-Cyano-3-ethoxyacrylsäurebenzylester [CAS-Nr. 32016-27-6] (17,36 g, 75 mMol) und Et₃N (10,5 ml, 75 mMol) in Isopropanol (115 ml) wurde 1,5 h unter Rückfluss erhitzt. ii.) Der erhaltene 5-Amino-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäurebenzylester (26,0 g, 74 mMol) wurde mit Isopentylnitrit (30 ml, 225 mMol; 10 ml) in THF (200 ml) für 22 h unter Rückfluss erhitzt. iii.) Der erhaltene 1-(3-Methoxycarbonylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäurebenzylester (18,98 g, 56 mMol) wurde in Gegenwart von Pd/C (10% Pd/C, 600 mg, 1 Mol-%) in EtOAc (350 ml) und THF (250 ml) bei 23°C für 16 h hydriert. iv.) Die erhaltene 1-(3-Methoxycarbonylphenyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäure (13,70 g, 55,6 mMol) wurde mit BH₃·SMe₂ (28,46 ml, 278,2 mMol) in THF (364 ml) bei 5 bis 23°C für 16 h reduziert. v.) Der erhaltene 3-(4-Hydroxymethylpyrazol-1-yl)benzoesäuremethylester (10,66 g, 45,9 mMol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (6,24 ml, 68,9 mMol) und kat. Menge p-TsOH·H₂O in DCM (91 ml) bei 23°C für 22 h umgesetzt.] (14,18 g, 44,8 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß allgemeinem Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (15,87 g).
MS (ISN) 399 [(M – H)[–]].

Beispiel K18

(RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0194] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) (Z)-3-(Hydroxyiminomethyl)benzoesäuremethylester [CAS-Nr. 91186-80-0] wurde mit NCS, katalytischer Menge Pyridin in CHCl₃, gefolgt von Zugabe von (E)-3-Pyrrolidin-1-yl-acrylsäure-tert-butylester [CAS-Nr. 340257-76-3] und langsamer Zugabe von Et₃N in CHCl₃ bei 23°C. ii.) Der erhaltene 3-(3-Methoxycarbonylphenyl)isoxazol-4-carbonsäure-tert-butylester wurde in Ameisensäure bei 50°C für 18 h gerührt. iii.) Die erhaltene 3-(3-Methoxycarbonylphenyl)isoxazol-4-carbonsäure wurde mit BH₃·SMe₂ in THF bei 5 bis 23°C für 16 h reduziert. iv.) Der erhaltene 3-(4-Hydroxymethylisoxazol-3-yl)benzoesäuremethylester wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und katalytischer Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 1 h umgesetzt.] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allge-

meinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (1,817 g).
MS (ISN) 400 [(M – H)⁺].

Beispiel K19

(RS)-3-{3-[2-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl}-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0195] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[2-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) 3-Brombenzoylchlorid und 3-Isopropylaminoacrylsäuremethylester [CAS-Nr. 89895-40-9] wurden in Toluol und Et₃N gemäß Synthesis 1982, 318, umgesetzt. ii.) Der erhaltene 2-(3-Brombenzoyl)-3-isopropylaminoacrylsäuremethylester wurde mit Methylhydrazin in Ether bei 23°C gemäß Synthesis 1982, 318, umgesetzt. iii.) Der erhaltene 5-(3-Bromphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäuremethylester wurde mit LiAlH₄ in THF bei –10°C für 1 h reduziert. iv.) Das erhaltene [5-(3-Bromphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]methanol wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und katalytischer Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 20 h umgesetzt. v.) Das erhaltene (RS)-5-(3-Bromphenyl)-1-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1H-pyrazol wurde mit n-BuLi bei –78°C für 45 min behandelt, gefolgt von einem CO₂-Strom. vi.) Die erhaltene rohe Säure wurde in MeOH und konz. H₂SO₄ bei 50°C für 18 h gerührt. vii.) Der erhaltene 3-(4-Methoxymethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-benzoesäuremethylester wurde mit 1 M BBr₃-Lösung in DCM bei –78 bis 23°C für 1 h umgesetzt. viii.) Das erhaltene rohe Bromid wurde mit KOAc in DMF bei 60°C für 30 min umgesetzt. ix.) Das erhaltene rohe Acetat wurde mit NaOMe-Lösung in MeOH bei 23°C für 20 min umgesetzt. x.) Der erhaltene 3-(4-Hydroxymethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)benzoesäuremethylester wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und katalytischer Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 1 h umgesetzt.] durch Behandlung mit Lithiumessigsäuretert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (11,106 g).
MS (ISN) 413 [(M – H)⁺].

Beispiel K20

(RS)-3-Oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-2H-pyrazol-3-yl}phenyl)propionsäure-tert-butylester

[0196] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-{2-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-2H-pyrazol-3-yl}benzoesäuremethylester [hergestellt durch i.) Reaktion von 1-(3-Bromphenyl)-3-dimethylaminpropenon [CAS-Nr. 163852-04-8] mit 2-Hydroxyethylhydrazin in EtOH bei 23°C für 2,5 Tage. ii.) Das erhaltene Gemisch von Pyrazolen (12,36 g, 35,19 mMol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (4,79 ml, 52,8 mMol) und katalytischer Menge p-TsOH·H₂O in DCM (70 ml) bei 23°C für 20 h umgesetzt. iii.) Chromatographische Trennung der erhaltenen Isomeren. iv.) Behandlung des sauberen Isomers (7,35 g, 73,7 mMol) mit n-BuLi (13,08 ml, 20,9 mMol) in THF (42 ml) bei –78°C für 45 min, gefolgt von einem CO₂-Strom. v.) Die erhaltene (RS)-3-{2-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-2H-pyrazol-3-yl}benzoesäure (4,56 g, 14,1 mMol) wurde mit KHCO₃ (2,89 g, 28,8 mMol) und Mel (0,99 ml, 15,9 mMol) in DMF (29 ml) bei 23°C für 2 h umgesetzt.] (2,96 g, 8,96 mMol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (3,00 g).
MS (ISP) 415 [(M + H)⁺].

Beispiel K21

(RS)-3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)propionsäure-tert-butylester

[0197] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-{5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) 3-Azidobenzoessäuremethylester [CAS-Nr. 93066-93-4] und (RS)-tert-Butyldimethyl-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-1-ynyl]silan [CAS-Nr. 198411-20-0] wurden 10 Tage auf 60°C erhitzt; ii.) Das erhaltene Material wurde in TBAF (1 M in THF) bei 70°C für 6 Tage gerührt und anschließend in 1 N HCl für 2 h unter Rückfluss erhitzt; iii.) Die erhaltene 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]benzoesäure wurde in MeOH und konz. H₂SO₄ bei 23°C für 11 Tage gerührt. iv.) Der erhaltene 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]benzoesäuremethylester wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran und katalytischer Menge p-TsOH·H₂O in DCM bei 23°C für 20 h umgesetzt.] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (6,748 g).
MS (ISP) 416 [(M + H)⁺].

Beispiel K22

(RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenol}propionsäureethylester

[0198] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]benzoesäure [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) Ein Gemisch von 3-Hydrazinobenzoessäure [CAS-Nr. 38235-71-1], 4-Dimethylamino-2-oxobut-3-ensäureethylester [CAS-Nr. 67751-14-8] in Essigsäure wurde für 15,5 h unter Rückfluss erhitzt. ii.) Der erhaltene 2-(3-Carboxyphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester wurde in DMF-Di-tert-butylacetal in Toluol bei 80°C für 45 h gerührt. iii.) Der erhaltene 2-(3-tert-Butoxycarbonylphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäureethylester wurde mit 3 N NaOH in THF bei 0–23°C für 16 h verseift. iv.) Die erhaltene 2-(3-tert-Butoxycarbonylphenyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäure wurde mit $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ in THF bei 5 bis 23°C für 18 h reduziert. v.) Der erhaltene 3-(5-Hydroxymethylpyrazol-1-yl)benzoesäure-tert-butylester (3,188 g, 11,62 mmol) wurde in Ameisensäure (22 ml) bei 50°C für 5 h gerührt. vi.) Die erhaltene Rohsäure wurde in MeOH (50 ml) und SOCl_2 (1,54 ml, 21,25 mmol) bei 23°C für 6,5 h gerührt. vii.) Der erhaltene 3-(5-Hydroxymethylpyrazol-1-yl)benzoesäuremethylester (2,84 g, 12,2 mmol) wurde mit 3,9-Dihydro-2H-pyran (1,66 ml, 18,3 mmol) und katalytischer Menge p-TsOH·H₂O in DCM (25 ml) bei 23°C für 3 Tage umgesetzt. viii.) Der erhaltene (RS)-3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-pyrazol-1-yl]benzoesäuremethylester (2,926 g, 9,25 mmol) wurde mit 6 N NaOH (5 ml) in THF (20 ml) bei 23°C für 3 h verseift.] (1,90 g, 6,3 mmol) durch Aktivierung mit ClCO_2Et (0,63 ml, 6,6 mmol) und Et_3N (1 ml, 7,0 mmol) in THF (9 ml)/CH₃CN (7 ml) bei 0°C für 2 h, gefolgt von Reaktion mit Malonsäuremonoethylesterkaliumsalz (2,15 g, 12,6 mmol), MgCl_2 (1,5 g, 15,8 mmol) und Et_3N (2,9 ml, 20,8 mmol) bei 0–23°C für 2 Tage gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein hellgelbes Öl (1,124 g). MS (ISP) 373,4 [(M + H)⁺].

Beispiel K23

3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester

[0199] Die Titelverbindung wurde aus 3-[1,2,3]Triazol-1-yl-benzoesäure [hergestellt durch Erhitzen unter Rückfluss von 3-Azidobenzoessäuremethylester [CAS-Nr. 93066-93-4] in Trimethylsilylacetylen, gefolgt von Verseifung mit wässriger NaOH durch Erhitzen unter Rückfluss in EtOH] (10,0 g, 52,86 mmol) durch Aktivierung von Chlorameisensäureethylester/ Et_3N und Reaktion mit Malonsäuremono-tert-butylesterkaliumsalz mit Et_3N und MgCl_2 in CH₃CN gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren a) hergestellt. Erhalten als ein oranges Öl (11,55 g). MS (ISP) 288 [(M + H)⁺].

Beispiel K24

(RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0200] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]benzoesäuremethylester [hergestellt durch die nachstehende Sequenz: i.) 3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)benzoesäuremethylester [CAS-Nr. 167626-27-9] (39,4 g, 194 mmol) in 36%igem Formaldehyd-Wasser (250 ml) in einem Autoklaven für 41 h bei 150°C erhitzt. Kristallisation aus Wasser und Essigsäureethylester/Hexan (1:1) ergab einen hellbraunen Feststoff (24,3 g, 54%). Fp. 164°C. ii.) Das erhaltene Material (24,3 g, 104 mmol) wurde mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (29,3 ml, 320 mmol) und katalytischer Menge p-TsOH·H₂O in Dichlormethan (360 ml)/THF (300 ml) bei 23°C für 20 h umgesetzt. Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Essigsäureethylester 1:1) ergab ein hellbraunes Öl.] (16,6 g, 52,3 mmol) durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein hellgelbes Öl (14,3 g, 68%). MS (ISP) 400,4 [(M – H)[–]].

Beispiel K25

3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester

[0201] Die Titelverbindung wurde aus 3-[1,2,4]Triazol-1-yl-benzoesäuremethylester [CAS-Nr. 167626-27-9] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als eine oranges Flüssigkeit (2,41 g). MS (EI) 287 (M⁺).

Beispiel K26

3-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0202] Die Titelverbindung wurde aus 3-(1H-Imidazol-1-yl)benzoesäuremethylester [hergestellt aus 3-(1H-Imidazol-1-yl)benzoesäure (J. Med. Chem. 1987, 30, 1342; CAS-Nr. [108035-47-8] durch Erhitzen unter Rückfluss in konz. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$] durch Behandlung mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein orange-braunes Öl.
MS (ISP) 287 [(M + H)⁺].

Beispiel K27

3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

a) 3-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)benzoesäuremethylester

[0203] Ein Gemisch von 3-Thiocarbamoylbenzoesäuremethylester (7,8 g), 1,3-Dichlor-2-propanon (8,4 g) und NaHCO_3 (8,4 g) in 1,4-Dioxan (180 ml) wurde 24 h auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 20°C gekühlt und zu einer gerührten Lösung von NaOMe (5,4 g) in MeOH (200 ml) gegeben. Das Rühren wurde für 0,5 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde in eiskalte 2 N HCl (200 ml) gegossen und das Produkt wurde mit AcOEt extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus CH_2Cl_2 /Hexan kristallisiert unter Gewinnung von 3-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)benzoesäuremethylester (7,5 g) als hellbraune Kristalle, Fp. 115–117°C

b) 3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]benzoesäuremethylester

[0204] Ein Gemisch des in a) hergestellten Materials (7,5 g), Dihydropyran (4,1 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,19 g) in AcOEt (50 ml) wurde für 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[4-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (9,6 g) als ein schwachgelbes Öl.

c) 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0205] Eine Probe des in b) hergestellten Materials (3,3 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) hergestellt unter Gewinnung von 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (3,25 g) als ein schwachgelbes Öl.
MS (ISP) 418,2 [(M + H)⁺].

Beispiel K28

3-Oxo-3-[3-(2-brom-1,1-dimethoxyethyl)phenyl]propionsäure-tert-butylester

a) 3-(2-Brom-1,1-dimethoxyethyl)benzoesäuremethylester

[0206] Ein Gemisch von 3-(2-Bromacetyl)benzoesäure [CAS-Nr. 62423-73-8] (2,43 g), 4-Toluolsulfonsäurehydrat (0,38 g) und Orthoameisensäuretrimethylester (5,5 ml) in MeOH (40 ml) wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Die gekühlte Lösung wurde mit AcOEt (0,15 l) verdünnt, mit 5%iger NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft unter Gewinnung von 3-(2-Brom-1,1-dimethoxyethyl)benzoesäuremethylester (3,0 g) als ein schwachgelbes Öl.

b) 3-Oxo-3-[3-(2-brom-1,1-dimethoxyethyl)phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0207] 3-(2-Brom-1,1-dimethoxyethyl)benzoesäuremethylester (3,9 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von 3-Oxo-3-[3-(2-brom-1,1-dimethoxyethyl)phenyl]propionsäure-tert-butylester (2,8 g) als ein gelbes Öl.

Beispiel K29

3-Oxo-3-[3-(2-methyloxazol-4-yl)phenyl]propionsäure-tert-butylester

a) 3-(2-Methyloxazol-4-yl)benzoesäure

[0208] Ein Gemisch von 3-(2-Bromacetyl)benzoesäure (2,43 g) und Acetamid (1,77 g) wurde für 40 min auf 130°C unter Rühren erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit H₂O (30 ml) verdünnt und der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt unter Gewinnung von 3-(2-Methyloxazol-4-yl)benzoesäure (1,51 g) als ein brauner Feststoff.

b) 3-(2-Methyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0209] Eine Lösung von 3-(2-Methyloxazol-4-yl)benzoesäure (1,42 g) in einem Gemisch von MeOH (30 ml) und 4 N HCl/Et₂O (6 ml) wurde 4 h bei 40°C erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde mit H₂O (30 ml) gerührt, der pH-Wert des Gemisches wurde auf etwa 6 durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert unter Gewinnung von 3-(2-Methyl-oxazol-4-yl)-benzoesäuremethylester (1,18 g) als einen hellbraunen Feststoff.
MS (ISP) 218,2 [(M + H)⁺].

c) 3-Oxo-3-[3-(2-methyloxazol-4-yl)phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0210] 3-(2-Methyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester (1,02 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-[3-(2-methyloxazol-4-yl)phenyl]propionsäure-tert-butylester (1,50 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K30

3-Oxo-3-[3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

a) 3-(N'-tert-Butoxycarbonylhydrazinocarbothioyl)benzoesäuremethylester

[0211] Ein Gemisch von 3-(N'-tert-Butoxycarbonylhydrazinocarbothioyl)benzoesäuremethylester (1,47 g) und Lawesson-Reagenz (1,62 g) in Toluol (30 ml) wurde für 1,5 h auf 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert und dann Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:2) als Elutionsmittel unterzogen unter Gewinnung von 3-(N'-tert-Butoxycarbonylhydrazinocarbothioyl)benzoesäuremethylester (1,31 g) als ein gelber Feststoff.
MS (ISP) 328,3 [(M + NH₄)⁺].

b) 3-Hydrazinothiocarbonylbenzoesäuremethylestertrifluoracetat

[0212] Eine Lösung von 3-(N'-tert-Butoxycarbonylhydrazinocarbothioyl)benzoesäuremethylester (0,93 g) in TFA (9 ml)/Anisol (2 ml) wurde 1 h bei 0°C gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft unter Gewinnung von rohem 3-Hydrazinothiocarbonylbenzoesäuremethylestertrifluoracetat (0,98 g) als ein kristallisierendes Öl.

c) 3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)benzoesäuremethylester

[0213] Ein Gemisch von 3-Hydrazinothiocarbonylbenzoesäuremethylestertrifluoracetat (0,49 g) und 2-Chloracetimidsäureethylesterhydrochlorid (0,47 g) in EtOH (6 ml) wurde 2,5 h auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit 1 N HCl und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (0,8 g) wurde in MeOH (5 ml) gelöst, MeONa (0,08 g) wurde zugegeben und die Lösung wurde 0,5 h auf 65°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit 1 N HCl und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde aus AcOEt/Hexan kristallisiert unter Gewinnung von 3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)benzoesäuremethylester (0,15 g) als ein weißer Feststoff.
MS (ISP) 251,2 [(M + H)⁺].

d) 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester

[0214] Ein Gemisch von 3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)benzoesäuremethylester (7,8 g), Dihydropyran (5,6 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,59 g) in AcOEt (80 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO₃-Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (5,85 g) als ein schwachgelbes Öl.

e) 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0215] 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (5,85 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (8,9 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K31

3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

a) 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester

[0216] Ein Gemisch von 3-Hydrazinothiocarbonylbenzoesäuremethylestertrifluoracetat (0,45 g) und 3-Hydroxypropionimidsäureethylesterhydrochlorid (0,35 g) in Pyridin (5 ml) wurde 1,5 h auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit 1 N HCl und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:1) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (0,37 g) als ein weißer Feststoff.
MS (ISP) 265,3 [(M + H)⁺].

b) 3-[5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester

[0217] Ein Gemisch von 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (1,86 g), Dihydropyran (0,95 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,13 g) in AcOEt (25 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO₃-Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (1,60 g) als ein schwachgelbes Öl.

c) 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0218] 3-[5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (1,60 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (2,1 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K32

3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

a) 3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzoesäuremethylester

[0219] Ein Gemisch von 3-Hydrazinocarbonylbenzoesäuremethylester (0,97 g) und 2-Chloracetimidsäureethylesterhydrochlorid (0,95 g) in EtOH (20 ml) wurde für 1 h auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit 1 N HCl und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl (1,1 g) wurde in DMF (4 ml) gelöst. Nach Zugabe von AcOK (0,59 g) und KI (0,07 g) wurde das Gemisch 0,5 h bei 100°C gerührt. Nach Kühlen auf 20°C wurden MeOH (10 ml) und NaOMe (0,14 g) zugegeben und das Rühren wurde bei 65°C für 0,5 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit 1 N HCl und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde aus AcOEt/Hexan kristallisiert unter Gewinnung von 3-(5-Hydroxyme-

thyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzoesäuremethylester (0,72 g) als ein weißer Feststoff.
MS (ISP) 235,3 [(M + H)⁺].

b) 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester

[0220] Ein Gemisch von 3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzoesäuremethylester (9,8 g), Dihydropyran (7,7 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,80 g) in AcOEt (100 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO₃-Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (12,6 g) als ein schwachgelbes Öl.

c) 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0221] 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (12,6 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (17,0 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K33

3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}phenyl)propionsäure-tert-butylester

a) 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester

[0222] Ein Gemisch von rohem 3-Hydrazinocarbonylbenzoesäuremethyl (2,90 g) und 3-Hydroxypropionimid-säureethylesterhydrochlorid (2,76 g) in Pyridin (10 ml) wurde 2 h auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit 1 N HCl und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde aus Et₂O kristallisiert unter Gewinnung von 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (2,5 g) als ein weißer Feststoff.
MS (ISP) 249,1 [(M + H)⁺].

b) 3-[5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-benzoesäuremethylester

[0223] Ein Gemisch von 3-[5-(2-Hydroxyethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (7,45 g), Dihydropyran (4,1 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,57 g) in AcOEt (80 ml) wurde 2 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO₃-Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (8,2 g) als ein schwachgelbes Öl.

c) 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}phenyl)propionsäure-tert-butylester

[0224] 3-[5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (8,2 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}phenyl)propionsäure-tert-butylester (11,6 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K34

3-(3-Oxazol-4-ylphenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester

a) 3-Oxazol-4-ylbenzoesäuremethylester

[0225] Ein Gemisch von 3-(2-Bromacetyl)benzoesäure (1,94 g) und Formamid (1,08 g) wurde 3 h unter Rühren auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt, die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde in einem Gemisch von MeOH (30 ml) und 4 N HCl/Et₂O (8 ml) gelöst. Nach Halten bei 20°C für 18 h wurde die Lösung im Vakuum aufkonzentriert, mit AcOEt verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:3) als Elutionsmittel chro-

matographiert unter Gewinnung von 3-Oxazol-4-yl-benzoesäuremethylester (0,85 g) als weißlichen Feststoff. MS (ISP) 204,1 [(M + H)⁺].

b) 3-(3-Oxazol-4-ylphenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0226] 3-Oxazol-4-yl-benzoesäuremethylester (0,85 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-(3-Oxazol-4-ylphenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (1,46 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K35

3-Oxo-3-(3-thiazol-4-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester

a) 3-Thiazol-4-ylbenzoesäuremethylester

[0227] Eine Lösung von 3-(2-Bromacetyl)benzoesäure (1,22 g) und Thioformamid (0,46 g) in EtOH (5 ml) wurde 1 h auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt und die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in einem Gemisch von MeOH (20 ml) und 4 N HCl/Et₂O (5 ml) gelöst. Nach Halten für 18 h bei 20°C wurde die Lösung im Vakuum aufkonzentriert, mit AcOEt verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:3) als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-Thiazol-4-yl-benzoesäuremethylester (0,98 g) als weißlicher Feststoff. MS (ISP) 220,2 [(M + H)⁺].

b) 3-Oxo-3-(3-thiazol-4-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester

[0228] 3-Thiazol-4-ylbenzoesäuremethylester (0,91 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-(3-thiazol-4-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (1,54 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K36

3-[3-(5-Methyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

a) 3-tert-Butoxycarbonylacetylbenzoesäuremethylester

[0229] Isophthalsäuredimethylester (67,9 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-tert-Butoxycarbonylacetylbenzoesäuremethylester (74,5 g) als ein schwachgelbes Öl.

b) 3-Propionylbenzoesäuremethylester

[0230] Zu einer gerührten Lösung von 3-tert-Butoxycarbonylacetylbenzoesäuremethylester (11,1 g) und Mel (2,2 ml) in DMF (40 ml) wurde portionsweise bei 0°C NaH (55%ige Dispersion in Mineralöl, 1,4 g) gegeben. Das Rühren wurde 15 min bei 0°C und 30 min bei 20°C fortgesetzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt, wobei der pH-Wert durch die Zugabe von 3 N HCl auf 7 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch von CH₂Cl₂ (30 ml) und TFA (30 ml) für 40 min bei 20°C gerührt. Nach Verdampfung der Lösungsmittel wurde die Lösung des Rückstands in AcOEt mit eiskalter gesättigter Na₂CO₃-Lösung extrahiert und die wässrigen Extrakte wurden sofort mit 3 N HCl angesäuert und mit AcOEt extrahiert. Das Lösungsmittel dieses Extrakts wurde verdampft und der Rückstand in einem Gemisch von Toluol (40 ml) und 3 N HCl (3 ml) für 1 h auf 100°C erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von 3-Propionylbenzoesäuremethylester (3,87 g) als ein weißer Feststoff. MS (ISP) 193,2 [(M + H)⁺].

c) rac-3-(2-Brompropionyl)benzoesäuremethylester

[0231] Ein Gemisch von 3-Propionylbenzoesäuremethylester (3,6 g) und CuBr₂ (7,45 g) in AcOEt (45 ml) wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Unlösliches Material wurde von dem gekühlten Gemisch abfiltriert und die klare Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von rohem

rac-3-(2-Brompropionyl)benzoesäuremethylester (5,0 g) als schwachgelbes Öl.

d) 3-(5-Methyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0232] rac-3-(2-Brompropionyl)benzoesäuremethylester (5,42 g) und Formamid (3,6 ml) wurden zusammen 5 h auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt, die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:4) als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-(5-Methyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester (2,52 g) als weißen Feststoff.

e) 3-[3-(5-Methyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0233] 3-(5-Methyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,87 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-[3-(5-Methyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (1,46 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K37

3-[3-(2-Methyl-5-propyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

a) 3-Pent-4-enoylbenzoesäuremethylester

[0234] Zu einer gerührten Lösung von 3-tert-Butoxycarbonylacetylbenzoesäuremethylester (11,1 g) und Allylbromid (3,0 ml) in DMF (40 ml) wurde portionsweise bei 0°C NaH (55%ige Dispersion in Mineralöl, 1,44 g) gegeben. Das Rühren wurde 20 min bei 0°C und 30 min bei 20°C fortgesetzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt, wobei der pH-Wert durch Zugabe von 3 N HCl auf 7 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in einem Gemisch von CH₂Cl₂ (30 ml) und TFA (30 ml) für 40 min bei 20°C gerührt. Die Lösungsmittel wurden verdampft. Die Lösung des Rückstands in AcOEt wurde mit eiskalter gesättigter Na₂CO₃-Lösung extrahiert und die wässrigen Extrakte wurden sofort mit 3 N HCl angesäuert und mit AcOEt extrahiert. Das Lösungsmittel von diesem Extrakt wurde verdampft und der Rückstand in einem Gemisch von Toluol (40 ml) und 3 N HCl (2 ml) für 1 h auf 100°C erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von 3-Pent-4-enoylbenzoesäuremethylester (5,11 g) als ein schwachgelbes Öl.

MS (ISP) 236,2 [(M + NH₄)⁺].

b) rac-3-(2-Brompentanoyl)benzoesäuremethylester

[0235] Eine Probe von 3-Pent-4-enoylbenzoesäuremethylester (3,93 g) wurde in AcOEt (50 ml) in Gegenwart von 5%igem Pd-C (190 mg) für 30 min bei 20°C hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, CuBr₂ (4,44 g) wurde zu der Lösung gegeben und das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Unlösliches Material wurde von dem gekühlten Gemisch abfiltriert und die klare Lösung wurde mit 1 N HCl und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von rohem rac-3-(2-Brompentanoyl)benzoesäuremethylester (3,6 g) als schwachgelbes Öl.

c) 3-(2-Methyl-5-propyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0236] Eine Probe von rac-3-(2-Brompentanoyl)benzoesäuremethylester (1,50 g) und Acetamid (0,89 g) wurde zusammen für 15 h auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt, die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:3) als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-(2-Methyl-5-propyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,47 g) als ein hellgelbes Öl.

d) 3-[3-(2-Methyl-5-propyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0237] 3-(2-Methyl-5-propyloxazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,47 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-[3-(2-Methyl-5-propyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (0,58 g) als ein hellbraunes Öl.

Beispiel K38

3-[3-(5-Methylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

a) 3-(5-Methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0238] Eine Lösung von rohem rac-3-(2-Brompropionyl)benzoesäuremethylester (2,71 g) und Thioformamid (1,83 g) in EtOH (20 ml) wurde für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt, die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:4) als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-(5-Methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (2,41 g) als ein weißer Feststoff.

b) 3-[3-(5-Methylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0239] Eine Probe von 3-(5-Methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (1,05 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-[3-(5-Methylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (1,9 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K39

3-[3-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0240] a) 3-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester Ein Gemisch von rac-3-(2-Brompropionyl)benzoesäuremethylester (6,78 g) und Thioacetamid (5,63 g) wurde 20 min auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und H₂O verteilt, die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:4) als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (4,97 g) als gelbes Öl.

b) 3-[3-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0241] Eine Probe von 3-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,99 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von 3-[3-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (1,12 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K40

3-Oxo-3-[3-[5-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

a) 3-(2-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0242] Eine Lösung von rac-3-(2-Brompropionyl)benzoesäuremethylester (2,71 g) und 2-(tert-Butylcarbonyloxy)thioacetamid (2,1 g) in EtOH (20 ml) wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt und die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Eine Lösung des zurückbleibenden Öls und NaOMe (0,54 g) in MeOH (20 ml) wurde für 1 h bei 60°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 1 N HCl und Salzlösung gewaschen und getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von 3-(2-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (1,17 g) als weiße Kristalle. MS (ISP) 264,1 [(M + H)⁺].

b) 3-[5-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester

[0243] Ein Gemisch von 3-(2-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (1,05 g), Dihydropyran (0,73 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,07 g) in AcOEt (10 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO₃-Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:3) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester (1,45 g) als ein schwachgelbes Öl.

c) 3-Oxo-3-[3-[5-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0244] 3-[5-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester (1,45 g) wurde mit

Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-[3-[5-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (2,13 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K41

3-Oxo-3-[3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

a) 3-(2-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0245] Eine Probe von rac-3-(2-Brompentanoyl)benzoesäuremethylester (0,60 g) und 2-(tert-Butylcarbonyloxy)thioacetamid (0,36 g) in EtOH (4 ml) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und 5%iger NaHCO₃-Lösung verteilt, die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Eine Lösung des zurückbleibenden Öls und von NaOMe (0,13 g) in MeOH (10 ml) wurde 30 min bei 60°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 1 N HCl und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von 3-(2-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,44 g) als ein Öl.

b) 3-[5-Propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]benzoesäuremethylester

[0246] 3-(2-Hydroxymethyl-5-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,38 g), Dihydropyran (0,73 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,07 g) in AcOEt (10 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO₃-Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:3) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-Propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (0,36 g) als ein schwachgelbes Öl.

c) 3-Oxo-3-[3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0247] 3-[5-Propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]benzoesäuremethylester (0,34 g) wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-[3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,42 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K42

3-Oxo-3-[3-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

a) 3-(5-Brommethyl-2-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0248] Ein Gemisch von 3-(2,5-Dimethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (3,96 g), N-Bromsuccinimid (3,13 g) und α,α'-Bis(isobutyronitril) (0,02 g) in CCl₄ (60 ml) wurde 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft unter Gewinnung von rohem 3-(5-Brommethyl-2-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (6,2 g) als ein Öl.

b) 3-(5-Hydroxymethyl-2-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0249] 3-(5-Brommethyl-2-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester wurde in DMF (16 ml) zusammen mit KOAc (2,35 g) 20 min bei 20°C gerührt. MeOH (32 ml) und NaOMe (0,86 g) wurden zugegeben und das Rühren wurde für 30 min bei 50°C fortgesetzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt und die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:1) als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-(5-Hydroxymethyl-2-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (2,93 g) als ein weißer Feststoff.

c) 3-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester

[0250] 3-(5-Hydroxymethyl-2-methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,38 g), Dihydropyran (2,01 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,21 g) in AcOEt (25 ml) wurde für 1 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO₃-Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan

(1:3) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester (3,8 g) als ein schwachgelbes Öl.

d) 3-Oxo-3-[3-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester

[0251] 3-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-[3-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (5,45 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K43

3-Oxo-3-{5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl}phenyl}propionsäure-tert-butylester

a) 3-(5-Brommethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0252] Ein Gemisch von 3-(5-Methylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (2,40 g), N-Bromsuccinimid (2,01 g) und α,α' -Bis(isobutyronitril) (0,02 g) in CCl_4 (40 ml) wurde 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das gekühlte Gemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft unter Gewinnung von rohem 3-(5-Brommethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (3,36 g) als ein Öl.

b) 3-(5-Hydroxymethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0253] 3-(5-Brommethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester wurde in DMF (10 ml) zusammen mit KOAc (1,52 g) 30 min bei 20°C gerührt. MeOH (20 ml) und NaOMe (0,84 g) wurden zugegeben und das Rühren wurde 30 min bei 50°C fortgesetzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und Salzlösung verteilt und die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:2) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-(5-Hydroxymethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (1,43 g) als ein weißer Feststoff.

c) 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester

[0254] 3-(5-Hydroxymethylthiazol-4-yl)benzoesäuremethylester (1,25 g), Dihydropyran (0,84 ml) und p-Toluolsulfonsäurehydrat (0,10 g) in AcOEt (12 ml) wurde 3 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit 5%iger NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:3) als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung von 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester (1,60 g) als ein schwachgelbes Öl.

d) 3-Oxo-3-{[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester

[0255] 3-[5-(Tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]benzoesäuremethylester wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-Oxo-3-{[5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (2,3 g) als ein schwachgelbes Öl.

Beispiel K44

3-[3-(2-Isopropyl-3H-imidazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

a) 3-Dihydroxyacetylbenzoesäuremethylester

[0256] Ein Gemisch von 3-(2-Bromacetyl)benzoesäure (2,43 g), DMSO (17 ml) und 48%iger HBr (3,4 ml) wurde 30 min auf 55°C erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen AcOEt und H_2O verteilt und die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von 3-Dihydroxyacetylbenzoesäuremethylester (1,06 g) als ein weißer Feststoff.

b) 3-(2-Isopropyl-3H-imidazol-4-yl)benzoesäuremethylester

[0257] Eine Lösung von 3-Dihydroxyacetylbenzoesäuremethylester (0,36 g) und 2-Methylpropionaldehyd

(0,24 ml) in 5%igem wässrigem NH_3 (6 ml) wurde 1 h auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und die Lösung des Rückstands in einem Gemisch von MeOH (10 ml) und 4 N HCl/Et₂O (2 ml) wurde 18 h auf 40°C erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert, mit AcOEt verdünnt, mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt als Elutionsmittel chromatographiert unter Gewinnung von 3-(2-Isopropyl-3H-imidazol-4-yl)benzoesäuremethylester (0,37 g) als ein schwachgelbes Öl.

c) 3-[3-(2-Isopropyl-3H-imidazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester

[0258] 3-(2-Isopropyl-3H-imidazol-4-yl)benzoesäuremethylester wurde mit Lithiumessigsäure-tert-butylester gemäß dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren b) behandelt unter Gewinnung von rohem 3-[3-(2-Isopropyl-3H-imidazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (0,25 g) als ein schwachgelbes Öl.

[0259] Die nachstehenden Beispiele betreffen die Herstellung von 6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onen (allgemeine Formel IV), die als Bausteine in der Synthese der Zielverbindungen (Syntheschema H) dienen:

Allgemeines Verfahren L:

Herstellung von 6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onen

Verfahren a)

[0260] Die 6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-one wurden aus 3-Aryl-3-oxopropionsäuren und katalytischer Menge konz. H_2SO_4 oder Trifluoressigsäure (TFA) in Essigsäureisopropenylester bei 23°C gemäß Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 1896, hergestellt. Die Endprodukte wurden durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt.

Verfahren b)

[0261] Die 6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-one wurden aus 3-Aryl-3-oxopropionsäure-tert-butylestern durch Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in einem Gemisch von TFA und Aceton bei 23°C gemäß Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2253, hergestellt. Die Endprodukte wurden, falls erforderlich, durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Hexan/EtOAc gereinigt.

Beispiel L1

3-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzonitril

[0262] Die 3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionsäure wurde aus 3-Cyanobenzoylchlorid (828 mg, 5 mMol) und Bis(trimethylsilyl)malonat (2,56 ml, 10 mMol) mit n-BuLi (1,6 M in Hexan, 6,25 ml) in Ether bei -60°C bis 0°C gemäß dem allgemeinen Verfahren M (Verfahren c2) hergestellt. Das Rohmaterial (1,04 g) wurde in die Titelverbindung durch Rühren in Essigsäureisopropenylester und TFA gemäß dem allgemeinen Verfahren L (Verfahren a) überführt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (0,8 g). MS (EI) 229 (M^+); Fp. 138°C (Zersetzung).

Beispiel L2

4-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)pyridin-2-carbonitril

[0263] Die Titelverbindung wurde aus 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel M10) durch Rühren in TFA/Aceton mit TFAA gemäß dem allgemeinen Verfahren L (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (3,30 g). MS (EI) 230 (M^+); Fp. 132°C (Zersetzung).

Beispiel L3

6-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on

[0264] Die 3-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionsäure wurde aus 3-(1H-Imidazol-1-yl)benzoylchloridhydrochlorid [hergestellt durch Behandlung von 3-(1H-Imidazol-1-yl)benzoesäure (J. Med. Chem. 1987, 30, 1342; CAS-Nr. [108035-47-8] mit SOCl_2) und Bis(trimethylsilyl)malonat mit Et_3N und LiBr in CH_3CN bei 0°C gemäß

dem allgemeinen Verfahren K (Verfahren c1) hergestellt. Das Rohmaterial wurde in die Titelverbindung durch Rühren in Essigsäureisopropenylester und konz. H_2SO_4 gemäß dem allgemeinen Verfahren L (Verfahren a) überführt. Erhalten als ein oranger Halbfeststoff (617 mg).
MS (EI) 270 (M^+).

Beispiel L4

2,2-Dimethyl-6-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-[1,3]dioxin-4-on

[0265] Die Titelverbindung wurde aus 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K23) durch Rühren in TFA/Aceton mit TFAA gemäß dem allgemeinen Verfahren L (Verfahren b) hergestellt. Erhalten als ein beiger Feststoff (7,80 g).
MS (EI) 271 (M^+); Fp. 144–147°C (Zersetzung).

Allgemeines Verfahren M:

Herstellung von {2-[3-Aryl-3-oxopropionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester durch Reaktion von (2-Aminophenyl)carbamidsäure-tert-butylestern mit 3-Aryl-3-oxopropionsäureethyl- oder -tert-butylestern oder 6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onen:

[0266] Ein Gemisch des (2-Aminophenyl)carbamidsäure-tert-butylesters oder (1,0–1,2 mMol) und (1,0–1,5 mMol) von den 3-Aryl-3-oxopropionsäureethyl- oder -tert-butylestern oder 6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on wurde in Toluol (4–8 ml) auf 80°C bis 120°C erhitzt, bis DC vollständigen Verbrauch der geringen Komponente anzeigte. Die Lösung wurde auf 23°C abkühlen lassen, wonach das Produkt im Allgemeinen kristallisierte (in Fällen, wo Kristallisation nicht auftrat, wurde sie durch Zugabe von Hexan oder Ether eingeleitet, alternativ wurde das Reaktionsgemisch direkt Kieselgelsäulenchromatographie unterzogen). Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether oder Gemischen von Ether/Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet unter Gewinnung der {2-[3-Aryl-3-oxopropionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester, die direkt im nächsten Schritt verwendet wurden oder, falls erforderlich, durch Umkristallisation oder durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt wurden.

Beispiel M1

{4-Chlor-2-[3-(3-cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylaminophenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0267] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (0,5 mMol) und 3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionsäureethylester [CAS-Nr. 62088-13-5; hergestellt aus 3-Cyanobenzoylchlorid gemäß dem allgemeinen Verfahren K, Verfahren a] (0,55 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein weißer Feststoff (160 mg).
MS (ISP) 457 [$(\text{M} + \text{H})^+$]; Fp. 159–163°C

Beispiel M2

{4-Chlor-5-dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0268] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäureethylester (Beispiel K1) (150 mg, 0,58 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein beiger Feststoff (160 mg).
MS (ISP) 499 [$(\text{M} + \text{H})^+$] und 501 [$(\text{M} + 2 + \text{H})^+$]; Fp. 136–137°C

Beispiel M3

(RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0269] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (250 mg, 0,62 mMol) gemäß dem allgemeinen Ver-

fahren M hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (257 mg).
MS (ISP) 613 [(M + H)⁺] und 615 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M4

{2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylamino-4-phenylethynylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0270] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J2) und 3-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzonitril (Beispiel L1) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (108 mg).
MS (ISP) 523 [(M + H)⁺].

Beispiel M5

{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)propionylamino]-4-phenylethynylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0271] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J2) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäureethylester (Beispiel K1) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (148 mg).
MS (ISP) 565 [(M + H)⁺].

Beispiel M6

(4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0272] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (450 mg, 0,75 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein weißer Feststoff (136 mg).
MS (ISP) 513 [(M + H)⁺] und 515 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 109–114°C

Beispiel M7

(RS)-[2-Dimethylamino-2',3'-difluor-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester

[0273] Die Titelverbindung wurde aus (5-Amino-2-dimethylamino-2',3'-difluorbiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J3) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (253 mg).
MS (ISP) 691 [(M + H)⁺].

Beispiel M8

{2-Dimethylamino-2',3'-difluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]biphenyl-4-yl}carbamidsäure-tert-butylester

[0274] Die Titelverbindung wurde aus (5-Amino-2-dimethylamino-2',3'-difluorbiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J3) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäureethylester (Beispiel K1) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (253 mg).
MS (ISP) 577 [(M + H)⁺].

Beispiel M9

{5-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-2-dimethylamino-2',3'-difluorbiphenyl-4-yl}carbamidsäure-tert-butylester

[0275] Die Titelverbindung wurde aus (5-Amino-2-dimethylamino-2',3'-difluorbiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J3) und 3-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzonitril (Beispiel L1) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (145 mg).

MS (ISP) 535 [(M + H)⁺].

Beispiel M10

(4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[2-(3-methylisoxazol-5-yl)-pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0276] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und 3-[2-(3-Methylisoxazol-5-yl)-pyridin-4-yl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K6) (170 mg, 0,56 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (206 mg).

MS (ISP) 514 [(M + H)⁺] und 516 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 181–183°C

Beispiel M11

(4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0277] Die Titelverbindung wurde aus {2-Amino-4-chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J4) (165 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (165 mg, 0,55 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine amorphe gelbe Substanz (207 mg).

MS (ISP) 557 [(M + H)⁺] und 559 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M12

(4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-{3-[2-(3-methylisoxazol-5-yl)-pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0278] Die Titelverbindung wurde aus {2-Amino-4-chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J4) (165 mg, 0,5 mMol) und 3-[2-(3-Methylisoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K6) (151 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (190 mg).

MS (ISP) 558 [(M + H)⁺] und 560 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 148°C

Beispiel M13

(RS)-[4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-1,2,3-triazol-1-yl}phenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0279] Die Titelverbindung wurde aus {2-Amino-4-chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J4) (165 mg, 0,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-1,2,3-triazol-1-yl}phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (200 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine amorphe gelbe Substanz (160 mg).

MS (ISP) 657 [(M + H)⁺] und 659 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M14

{4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3-triazol-1-yl]phenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0280] Die Titelverbindung wurde aus {2-Amino-4-chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]phenyl}carbamid-

säure-tert-butylester (Beispiel J4) (165 mg, 0,5 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-
thylester (Beispiel K1) (165 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine
amorphe gelbe Substanz (167 mg).

MS (ISP) 543 [(M + H)⁺] und 545 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M15

{4-Chlor-2-[3-(2-cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylaminophenyl}carbaminsäure-tert-butyles-
ter

[0281] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbaminsäure-tert-butyles-
ter (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel
K3) (123 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (155
mg).

MS (ISP) 458 [(M + H)⁺] und 460 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 110°C

Beispiel M16

(4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamid-
säure-tert-butylester

[0282] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbaminsäure-tert-butyles-
ter (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-buty-
lester (Beispiel K7) (180 mg, 0,6 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine
amorphe gelbe Substanz (160 mg).

MS (ISP) 512 [(M + H)⁺] und 514 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M17

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionyla-
mino)-4-trifluormethylphenyl]carbaminsäure-tert-butylester

[0283] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbaminsäu-
re-tert-butylester (Beispiel J6) (160 mg, 0,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxyme-
thyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (201 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allge-
meinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine amorphe gelbe Substanz (247 mg).

MS (ISP) 647 [(M + H)⁺].

Beispiel M18

(5-Dimethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carba-
midsäure-tert-butylester

[0284] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbaminsäu-
re-tert-butylester (Beispiel J6) (160 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäu-
re-tert-butylester (Beispiel K4) (151 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten
als eine amorphe gelbe Substanz (94 mg).

MS (ISP) 547 [(M + H)⁺].

Beispiel M19

(4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}ph-
enyl)carbaminsäure-tert-butylester

[0285] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbaminsäure-tert-butyles-
ter (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(5-Dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropi-
onsäure-tert-butylester (Beispiel K8) (172 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Er-
halten als eine amorphe gelbe Substanz (176 mg).

MS (ISP) 556 [(M + H)⁺] und 558 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M20

(4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(3-methoxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0286] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) und 3-[3-(3-Methoxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K9) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (205 mg).

MS (ISP) 543 [(M + H)⁺] und 545 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M21

{2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0287] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (319 mg, 1,0 mMol) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) (246 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine amorphe gelbe Substanz (297 mg).

MS (ISP) 492 [(M + H)⁺].

Beispiel M22

[2'-Fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester

[0288] Die Titelverbindung wurde aus [5-Amino-2'-fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J5) (200 mg, 0,5 mMol) und 6-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on (Beispiel L3) (160 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine amorphe braune Substanz (167 mg).

MS (ISP) 492 [(M + H)⁺].

Beispiel M23

[2'-Fluor-5-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester

[0289] Die Titelverbindung wurde aus [5-Amino-2'-fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J5) (200 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (160 mg, 0,53 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein weißer Feststoff (40 mg).

MS (ISN) 626 [(M – H)[–]]; Fp. 121–123°C

Beispiel M24

[2'-Fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester

[0290] Die Titelverbindung wurde aus [5-Amino-2'-fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J5) (200 mg, 0,5 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäureethylester (Beispiel K1) (150 mg, 0,57 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (110 mg).

MS (ISP) 614 [(M + H)⁺]; Fp. 54–56°C

Beispiel M25

(RS)-[2'-Fluor-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester

[0291] Die Titelverbindung wurde aus [5-Amino-2'-fluor-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-

re-tert-butylester (Beispiel J5) (200 mg, 0,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (220 mg, 0,55 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelbes Öl (100 mg).

Beispiel M26

(RS)-[4-Chlor-5-(ethylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0292] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(ethylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J7) (300 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (402 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (500 mg).
MS (ISP) 627,1 [(M + H)⁺].

Beispiel M27

(RS)-[4-Chlor-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0293] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J8) (310 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (402 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (410 mg).
MS (ISP) 641,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M28

(RS)-[4-Chlor-5-(diethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0294] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(diethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J9) (310 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (402 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (530 mg).
MS (ISP) 641,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M29

(RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0295] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (143 mg, 0,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K12) (201 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (530 mg).
MS (ISP) 613,1 [(M + H)⁺] und 615 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M30

(RS)-[4-Chlor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0296] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J10) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (228 mg).
MS (ISP) 639 [(M + H)⁺] und 641 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M31

(5-Dimethylamino-2-{3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)]phenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0297] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (160 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)]phenyl-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K7) (150 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (90 mg).

MS (ISP) 546,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M32

(RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-{3-[3-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)]isoxazol-5-yl}]phenyl-3-oxopropionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0298] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) und (RS)-3-{3-[3-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)]isoxazol-5-yl}]phenyl-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K13) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (187 mg).

MS (ISN) 626 [(M + H)⁺] und 628 [(M + 2 - H)⁺].

Beispiel M33

(RS)-[4-Chlor-5-(cyclopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]}phenyl)propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0299] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(cyclopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J11) (156 mg, 0,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]}phenyl]propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (250 mg, 0,62 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (215 mg).

MS (ISN) 637,1 [(M - H)⁻] und 639 [(M + 2 - H)⁻]; Fp. 47–49°C

Beispiel M34

(5-Dimethylamino-2-{3-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)]phenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0300] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (160 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(5-Dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)]phenyl-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K8) (172 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine amorphe gelbe Substanz (195 mg).

MS (ISN) 588 [(M - H)⁻].

Beispiel M35

(RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-{3-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]}phenyl)-3-oxopropionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0301] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (200 mg, 0,7 mMol) und (RS)-3-{3-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]}phenyl-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K14) (290 mg, 0,7 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine amorphe gelbe Substanz (329 mg).

MS (ISN) 624,0 [(M - H)⁻] und 626 [(M + 2 - H)⁻].

Beispiel M36

{2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0302] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J12) (173 mg, 0,5 mMol) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) (150 mg, 0,61 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (140 mg).

MS (ISP) 518 [(M + H)⁺].

Beispiel M37

(RS)-[2-(3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0303] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J12) (173 mg, 0,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (250 mg, 0,62 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein oranger Schaum (168 mg).

MS (ISP) 673 [(M + H)⁺].

Beispiel M38

(RS)-[5-Dimethylamino-4-fluor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0304] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-fluorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J13) (269 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (417 mg).

MS (ISN) 595 [(M – H)[–]].

Beispiel M39

(5-Dimethylamino-2-{3-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-fluorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0305] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-fluorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J13) (269 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(5-Dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K8) (344 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (211 mg).

MS (ISN) 538 [(M – H)[–]].

Beispiel M40

(RS)-[5-Dimethylamino-4-fluor-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0306] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-fluorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J13) (269 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K12) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (360 mg).

MS (ISN) 595 [(M – H)[–]].

Beispiel M41

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0307] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (565 mg, 1,77 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K12) (710 mg, 1,77 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (721 mg).

MS (ISN) 645 [(M – H)⁻].

Beispiel M42

(RS)-[5-Dimethylamino-4-fluor-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0308] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-fluorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J13) (269 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (273 mg).

MS (ISP) 497 [(M + H)⁺].

Beispiel M43

(RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0309] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K15) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (232 mg).

MS (ISN) 611,1 [(M – H)⁻] und 613 [(M + 2 – H)⁻].

Beispiel M44

(RS)-[4-Chlor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-piperidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0310] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J14) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (257 mg).

MS (ISP) 653,2 [(M + H)⁺] und 655 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel M45

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0311] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K15) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (224 mg).

MS (ISP) 647,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M46

{4-Chlor-5-dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0312] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) und 3-Oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K16) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (135 mg).

MS (ISP) 498 [(M + H)⁺] und 500 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 148–149°C

Beispiel M47

{2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4-fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0313] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J15) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (196 mg).

MS (ISP) 468 [(M + H)⁺]; Fp. 231°C (Zersetzung).

Beispiel M48

(4-Fluor-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0314] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J15) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (126 mg).

MS (ISP) 468 [(M + H)⁺]; Fp. 186°C

Beispiel M49

(RS)-[4-Fluor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0315] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J15) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein oranges viskoses Öl (268 mg).

MS (ISP) 623 [(M + H)⁺].

Beispiel M50

{5-Azetidin-1-yl-4-chlor-2-[3-(2-cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0316] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-azetidin-1-yl-4-chlorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J16) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (142 mg).

MS (ISP) 470 [(M + H)⁺] und 472 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 168°C (Zersetzung).

Beispiel M51

(RS)-[2-(3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0317] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J12) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K15) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (522 mg).

MS (ISN) 671,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M52

{5-Azetidin-1-yl-2-[3-(2-cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0318] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-azetidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J17) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (131 mg).

MS (ISP) 470 [(M + H)⁺]; Fp. 166–167°C

Beispiel M53

(5-Azetidin-1-yl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0319] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-azetidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J17) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (218 mg).

MS (ISN) 557,2 [(M – H)[–]]; Fp. 83–84°C

Beispiel M54

(RS)-[5-Azetidin-1-yl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0320] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-azetidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J17) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (450 mg).

MS (ISN) 657,1 [(M – H)[–]]; Fp. 76–77°C

Beispiel M55

{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0321] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (319 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K16) (286 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (485 mg).

MS (ISN) 530 [(M – H)[–]].

Beispiel M56

{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0322] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (383 mg, 1,2 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylphenyl)propionsäureethylester [CAS-Nr. 335255-97-5] (259 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (290 mg).

MS (ISP) 533,3 [(M + H)⁺]; Fp. 58–62°C

Beispiel M57

{5-Dimethylamino-2-[3-(3-imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0323] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und 6-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-2,2-dimethyl[1,3]dioxin-4-on (Beispiel L3) gemäß

dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein oranges Öl (238 mg).
MS (ISP) 432 [(M + H)⁺].

Beispiel M58

(RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0324] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (429 mg, 1,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K17) (601 mg, 1,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (710 mg).
MS (ISN) 610 [(M – H)[–]] und 612 [(M + 2 – H)[–]].

Beispiel M59

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0325] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (479 mg, 1,5 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K17) (601 mg, 1,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine rosafarbene amorphe Substanz (641 mg).
MS (ISN) 644 [(M – H)[–]].

Beispiel M60

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-{3-[3-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0326] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und (RS)-3-{3-[3-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K13) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein rotes Öl (424 mg).
MS (ISN) 626 [(M – H)[–]].

Beispiel M61

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0327] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K18) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (145 mg).
MS (ISP) 647 [(M + H)⁺].

Beispiel M62

(RS)-(5-Dimethylamino-2-{3-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0328] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (319 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(2-Methylsulfanylimidazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester [CAS-Nr. 335256-01-4] (432 mg, 1,3 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine hellbraune amorphe Substanz (493 mg).
MS (ISP) 333,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M63

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-{3-[2-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0329] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und (RS)-3-{3-[2-Methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl}-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K19) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellroter Feststoff (576 mg).

MS (ISN) 658 [(M – H)[–]].

Beispiel M64

{4-Chlor-5-dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0330] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester [CAS-Nr. 335255-88-4] gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (427 mg).

MS (ISN) 497 [(M – H)[–]] und 499 [(M + 2 – H)[–]].

Beispiel M65

{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0331] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester [CAS-Nr. 335255-88-4] gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellroter Feststoff (502 mg).

MS (ISN) 531 [(M – H)[–]].

Beispiel M66

{2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0332] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (320 mg, 1,0 mMol) und 3-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzonitril (Beispiel L1) (275 mg, 1,2 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein rotes viskoses Öl (196 mg).

MS (ISN) 489,1 [(M – H)[–]].

Beispiel M67

(RS)-[5-(Cyclopropylmethylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0333] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(cyclopropylmethylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J18) (719 mg, 2,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (803 mg, 2,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (985 mg).

MS (ISP) 687 [(M + H)⁺].

Beispiel M68

[2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(cyclopropylmethylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0334] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(cyclopropylmethylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J18) (180 mg, 0,5 mMol) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

onsäure-tert-butylester (Beispiel K3) (123 mg, 0,5 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine gelbe amorphe Substanz (206 mg).
MS (ISP) 532 [(M + H)⁺].

Beispiel M69

(RS)-{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-2H-pyrazol-3-yl}phenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0335] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (639 mg, 2,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-2H-pyrazol-3-yl}phenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K20) (829 mg, 2,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als eine rosafarbene amorphe Substanz (272 mg).
MS (ISN) 658 [(M – H)[–]].

Beispiel M70

[2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(cyclopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0336] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(cyclopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J19) (259 mg, 0,75 mMol) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) (192 mg, 0,78 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (228 mg).
MS (ISN) 516,2 [(M – H)[–]]; Fp. 114–116°C

Beispiel M71

{2-Dimethylamino-2'-fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]biphenyl-4-yl}carbamidsäure-tert-butylester

[0337] Die Titelverbindung wurde aus (5-Amino-2-dimethylamino-2'-fluorbiphenyl-4-yl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J20) (691 mg, 2,0 mMol) und 2,2-Dimethyl-6-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-[1,3]dioxin-4-on (Beispiel L4) (543 mg, 2,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (820 mg).
Fp. 125–135°C

Beispiel M72

(RS)-{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0338] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und (RS)-3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K21) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellrotes Öl (527 mg).
MS (ISP) 577 [(M + H)⁺].

Beispiel M73

(RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl)propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0339] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) und (RS)-3-Oxo-3-(3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl)propionsäureethylester (Beispiel K22) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein braunes Öl (179 mg). MS (ISP) 646 [(M + H)⁺].

Beispiel M74

{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0340] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (639 mg, 2,0 mMol) und 2,2-Dimethyl-6-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-[1,3]dioxin-4-on (Beispiel L4) (543 mg, 2,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein roter Feststoff (915 mg).

MS (ISP) 533,3 [(M + H)⁺]; Fp. 79–81°C

Beispiel M75

[2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0341] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J21) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (262 mg).

MS (ISN) 545,0 [(M – H)[–]]; Fp. 158°C (Zersetzung).

Beispiel M76

[2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-4-dimethylamino-5-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0342] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-methylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J22) (300 mg, 1,0 mMol) und 3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K2) (245 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (250 mg, 57%).

MS (ISP) 437,4 [(M + H)⁺].

Beispiel M77

(RS)-[5-Dimethylamino-4-methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0343] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-methylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J22) (265 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (402 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (420 mg, 71%).

MS (ISP) 593,5 [(M + H)⁺].

Beispiel M78

{5-Cyano-2-[3-(3-cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-4-dimethylaminophenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0344] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-cyano-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J23) (276 mg, 1,0 mMol) und 3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K2) (245 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein brauner Schaum (290 mg, 65%).

MS (ISP) 448,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M79

[2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-methyl-4-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0345] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-methyl-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J24) (293 mg, 1,0 mMol) und 3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K2) (245 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrau-

nes Öl (170 mg, 37%).
MS (ISP) 463,3 [(M – H)⁻].

Beispiel M80

(RS)-[4-Methyl-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0346] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-methyl-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J24) (293 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (402 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (350 mg, 56%).
MS (ISP) 621,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M81

(RS)-[5-(Ethylmethylamino)-4-methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0347] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(ethylmethylamino)-4-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J25) (279 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (402 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (400 mg, 66%).
MS (ISP) 607,1 [(M + H)⁺].

Beispiel M82

(RS)-[4-Cyano-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0348] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-cyano-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J23) (276 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (402 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (360 mg, 59%).
MS (ISP) 602,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M83

(RS)-[4-Chlor-5-(isopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0349] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J26) (300 mg, 0,96 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (383 mg, 0,96 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelbes Öl (530 mg, 86%).
MS (ISP) 639,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M84

[4-Methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0350] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-methyl-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J24) (293 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (340 mg, 65%).
MS (ISP) 519,3 [(M – H)⁻].

Beispiel M85

(4-Cyano-5-dimethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-1-phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0351] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-cyano-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J23) (276 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (320 mg, 64%).

MS (ISP) 504,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M86

(5-(Ethylmethylamino)-4-methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0352] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(ethylmethylamino)-4-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J25) (279 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein brauner Schaum (390 mg, 77%).

MS (ISP) 505,3 [(M - H)⁻].

Beispiel M87

(5-Dimethylamino-4-methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0353] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-methylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J22) (265 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein brauner Schaum (330 mg, 67%).

MS (ISP) 491,3 [(M - H)⁻].

Beispiel M88

(RS)-[4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0354] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J27) (328 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (330 mg, 50%).

MS (ISP) 655,1 [(M + H)⁺].

Beispiel M89

(4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0355] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J27) (328 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (360 mg, 65%).

MS (ISP) 555,1 [(M + H)⁺].

Beispiel M90

(RS)-[4-Cyano-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0356] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-cyano-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J28) (302 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein helloranger Schaum (380 mg, 60%).

MS (ISP) 630,1 [(M + H)⁺].

Beispiel M91

(4-Cyano-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0357] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-cyano-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J28) (302 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (420 mg, 79%).

MS (ISP) 530,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M92

(RS)-[4-Cyano-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0358] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-cyano-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J29) (304 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellroter Schaum (440 mg, 70%).

MS (ISP) 630,1 [(M + H)⁺].

Beispiel M93

[4-Cyano-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0359] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-cyano-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J29) (304 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (370 mg, 70%).

MS (ISP) 532,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M94

(4-Cyano-5-diethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0360] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-cyano-5-diethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J30) (304 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (360 mg, 68%).

MS (ISP) 530,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M95

(4-Cyano-5-(isopropylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0361] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-cyano-5-(isopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J31) (304 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (380 mg, 71%).

MS (ISP) 530,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M96

(RS)-[4-Cyano-5-(isopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0362] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-cyano-5-(isopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J31) (304 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (460 mg, 73%).

MS (ISP) 630,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M97

(4-Cyano-5-(isobutylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0363] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-cyano-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J32) (318 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (400 mg, 73%).

MS (ISP) 544,3 [(M – H)⁻].

Beispiel M98

(RS)-[4-Cyano-5-(isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0364] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-cyano-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J32) (318 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (470 mg, 73%).

MS (ISP) 644,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M99

(4-Cyano-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0365] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-cyano-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J33) (316 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (420 mg, 77%).

MS (ISP) 544,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M100

(4-Chlor-5-isobutylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0366] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-isobutylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J34) (314 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Schaum (340 mg, 63%).
MS (ISP) 542,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M101

(RS)-[4-Chlor-5-isobutylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0367] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-isobutylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J34) (314 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein rotes Öl (180 mg, 28%).
MS (ISP) 640,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M102

(RS)-[5-(Methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0368] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J35) (380 mg, 1,09 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (439 mg, 1,09 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein roter Schaum (150 mg, 20%).
MS (ISP) 675,4 [(M – H)⁻].

Beispiel M103

[2-{3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0369] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J35) (360 mg, 1,04 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (312 mg, 1,04 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellroter Schaum (270 mg, 45%).
MS (ISP) 573,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M104

(RS)-[5-(Isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0370] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J36) (370 mg, 1,02 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (411 mg, 1,02 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (520 mg, 74%).
MS (ISP) 687,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M105

(5-(Isobutylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0371] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J36) (360 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (302 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (430 mg, 73%).

MS (ISP) 587,3 [(M – H)⁻].

Beispiel M106

(RS)-(5-(Isopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0372] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J37) (340 mg, 0,98 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (393 mg, 0,98 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (510 mg, 77%).

MS (ISP) 673,3 [(M – H)⁻].

Beispiel M107

(5-(Isopropylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0373] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J37) (350 mg, 1,01 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (304 mg, 1,01 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (380 mg, 66%).

MS (ISP) 573,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M108

(RS)-[5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0374] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J38) (307 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (330 mg, 52%).

MS (ISP) 635,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M109

(5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0375] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J38) (307 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (330 mg, 62%).

MS (ISP) 535,4 [(M + H)⁺].

Beispiel M110

(RS)-[4-Methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0376] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-methyl-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J39) (292 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (410 mg, 66%).

MS (ISP) 619,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M111

(4-Methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0377] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-methyl-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J39) (291 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (330 mg, 64%).

MS (ISP) 517,3 [(M – H)⁻].

Beispiel M112

(4-Chlor-5-isopropylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester

[0378] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-isopropylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J40) (300 mg, 1,0 mMol) und 3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (301 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (169 mg, 32%).

MS (ISP) 525,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M113

(RS)-[4-Chlor-5-isopropylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0379] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-isopropylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J40) (300 mg, 1,0 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K5) (401 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (375 mg, 60%).

MS (ISP) 625,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M114

(RS)-[4-Chlor-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0380] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J8) (1,0 g, 3,19 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K24) (1,28 g, 3,19 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (1,48 g).

MS (ISP) 641,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M115

(RS)-[4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0381] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J24) (1,0 mg, 3,05 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K24) (1,22 g, 3,05 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (620 mg, 31%).

MS (ISP) 655,1 [(M + H)⁺].

Beispiel M116

(RS)-[5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0382] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-methylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J38) (1,0 g, 3,25 mMol) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K24) (1,31 g, 3,25 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (970 mg, 47%).

MS (ISP) 635,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M117

[5-(Methylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0383] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J35) (347 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K25) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (320 mg, 57%).

MS (ISP) 561,4 [(M + H)⁺].

Beispiel M118

[5-(Methylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0384] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J35) (347 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K23) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbraunes Öl (340 mg, 61%).

MS (ISP) 561,3 [(M + H)⁺].

Beispiel M119

5-(Isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0385] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J40) (361 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K16) (286 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Schaum (500 mg, 87%).

MS (ISP) 574,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M120

[2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(isopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester

[0386] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J37) (500 mg, 1,44 mMol) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) (355 mg, 1,44 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein helloranges Öl (670 mg, 90%).

MS (ISP) 518,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M121

{4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0387] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J27) (500 mg, 1,53 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K25) (438 mg, 1,53 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein helloranger Schaum (700 mg, 85%).

MS (ISP) 539,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M122

{5-(Isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0388] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J36) (361 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K25) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellroter Schaum (490 mg, 85%).

MS (ISP) 575,2 [(M + H)⁺].

Beispiel M123

{4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0389] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J27) (328 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K23) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein oranges Öl (250 mg, 46%).

MS (ISP) 539,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M124

{5-(Isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0390] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J41) (460 mg, 1,27 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K23) (364 mg, 1,27 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellbraunes Öl (480 mg, 69%).

MS (ISP) 573,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M125

{2-[3-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-5-isobutylamino-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0391] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J41) (347 mg, 1,0 mMol) und 3-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K26) (286 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (430 mg, 77%).

MS (ISP) 558,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M126

{4-Chlor-2-[3-(3-imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-5-isobutylaminophenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0392] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-isobutylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J34) (313 mg, 1,0 mMol) und 3-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K26) (286 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (330 mg, 63%).

MS (ISP) 524,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M127

{4-Chlor-5-(isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0393] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J34) (313 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K23) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Schaum (220 mg, 42%).

MS (ISP) 525,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M128

{5-(Isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0394] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J41) (347 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K23) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (340 mg, 60%).

MS (ISP) 559,2 [(M – H)⁻].

Beispiel M129

{4-Chlor-5-(isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0395] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J34) (313 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K25) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (390 mg, 74%).

MS (ISP) 525,1 [(M – H)⁻].

Beispiel M130

{5-(Isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester

[0396] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(isobutylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J41) (347 mg, 1,0 mMol) und 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (Beispiel K25) (287 mg, 1,0 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Schaum (430 mg, 77%).

MS (ISP) 559,2 [(M + H)⁺].

Allgemeines Verfahren N:

Herstellung von 4-Aryl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-one:

[0397] Eine Lösung oder Suspension des {2-[3-Aryl-3-oxopropionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylesters oder {2-[3-Aryl-3-oxopropionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylesters (1,0 mMol) in CH₂Cl₂ (5 ml) [Anisol oder 1,3-Dimethoxybenzol (5–15 mMol) können, falls erforderlich, zugegeben werden] wurde mit TFA (0,5–5,0 ml) bei 0°C behandelt und das Rühren wurde bei 23°C fortgesetzt, bis DC vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials auswies.

Aufarbeitsverfahren a:

[0398] Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit etwas Ether behandelt, wonach er kristallisierte. Der Feststoff wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung oder 1 M Na₂CO₃-Lösung verrührt, filtriert, mit H₂O und Ether oder Gemischen von Ether/THF/MeOH gewaschen und wurde getrocknet unter Gewinnung der Titelverbindung, die, falls erforderlich, durch Kristallisation aus 1,4-Dioxan oder durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Cyclohexan/EtOAc oder EtOAc/EtOH gereinigt werden kann.

Aufarbeitsverfahren b:

[0399] Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM oder EtOAc verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung oder 1 M Na₂CO₃-Lösung, Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ oder Na₂SO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum hinterließ ein Material, das mit Ether oder Gemischen von Ether/THF/MeOH verrieben werden könnte, unter Gewinnung der Titelverbindung oder, welches, falls erforderlich, durch Kristallisation aus 1,4-Dioxan oder durch Kieselgelsäulenchromatographie mit Cyclohexan/EtOAc oder EtOAc/EtOH gereinigt werden kann.

Beispiel 1

3-(7-Chlor-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril

[0400] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-2-[3-(3-cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylamino-phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M1) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (85 mg).

MS (ISP) 339 [(M + H)⁺] und 341 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. > 250°C

Beispiel 2

8-Chlor-7-dimethylamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0401] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M2) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (87 mg).

MS (ISP) 381 [(M + H)⁺] und 383 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 222–225°C

Beispiel 3

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0402] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M3) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein beiger Feststoff (60 mg). MS (ISP) 411 [(M + H)⁺] und 413 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 210–214°C

Beispiel 4

3-(8-Dimethylamino-4-oxo-7-phenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

[0403] Die Titelverbindung wurde aus {2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylamino-4-phenylethynylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M4) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (65 mg). MS (ISP) 405 [(M + H)⁺]; Fp. 215–216°C

Beispiel 5

7-Dimethylamino-8-phenylethynyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0404] Die Titelverbindung wurde aus {5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-phenylethynylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M5) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (76 mg). MS (ISP) 447 [(M + H)⁺]; Fp. 185–186°C

Beispiel 6

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0405] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M6) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (68 mg). MS (EI) 394 (M⁺) und 396 [(M + 2)⁺]; Fp. 212–215°C

Beispiel 7

8-(2,3-Difluorphenyl)-7-dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0406] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[2-Dimethylamino-2',3'-difluor-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M7) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (26 mg). MS (ISP) 489 [(M + H)⁺].

Beispiel 8

8-(2,3-Difluorphenyl)-7-dimethylamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0407] Die Titelverbindung wurde aus {2-Dimethylamino-2',3'-difluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-biphenyl-4-yl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M8) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (47 mg). MS (ISP) 459 [(M + H)⁺]; Fp. 197–199°C

Beispiel 9

3-[7-(2,3-Difluorphenyl)-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril

[0408] Die Titelverbindung wurde aus {5-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-2-dimethylamino-2',3'-difluorbiphenyl-4-yl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M9) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (75 mg).
MS (ISP) 417 [(M + H)⁺]; Fp. 228–229°C

Beispiel 10

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[2-(3-methylisoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0409] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[2-(3-methylisoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M10) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (111 mg).
MS (ISP) 396 [(M + H)⁺] und 398 [(M + H + 2)⁺]; Fp. > 250°C

Beispiel 11

8-Chlor-7-[(2-methoxyethyl)methylamino]-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0410] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M11) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (115 mg).
MS (EI) 438 (M⁺) und 440 [(M + 2)⁺]; Fp. 182°C

Beispiel 12

8-Chlor-7-[(2-methoxyethyl)methylamino]-4-[2-(3-methylisoxazol-5-yl)-pyridin-4-yl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0411] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-{3-[2-(3-methylisoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M12) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (106 mg).
MS (ISP) 440 [(M + H)⁺] und 442 [(M + H + 2)⁺]; Fp. 213°C

Beispiel 13

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-[(2-methoxyethyl)methylamino]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0412] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M13) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein beiger Feststoff (50 mg).
MS (ISP) 455 [(M + H)⁺] und 457 [(M + H + 2)⁺]; Fp. 185°C

Beispiel 14

8-Chlor-7-[(2-methoxyethyl)methylamino]-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0413] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-[(2-methoxyethyl)methylamino]-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M14) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (69 mg).

MS (ISP) 425 und 427 [(M + H)⁺]; Fp. 156°C

Beispiel 15

4-(7-Chlor-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridin-2-carbonitril

[0414] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-2-[3-(2-cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylaminophenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M15) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (50 mg).

MS (ISP) 340 [(M + H)⁺] und 342 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 216°C

Beispiel 16

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0415] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M16) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (67 mg).

MS (ISP) 394 [(M + H)⁺] und 396 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 225°C

Beispiel 17

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0416] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M17) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (62 mg).

MS (ISP) 445 [(M + H)⁺]; Fp. 210°C

Beispiel 18

7-Dimethylamino-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0417] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M18) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (28 mg).

MS (ISP) 429 [(M + H)⁺]; Fp. 223°C

Beispiel 19

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0418] Die Titelverbindung wurde aus 3-(7-Chlor-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-thiobenzamid {hergestellt aus 3-(7-Chlor-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril (Beispiel 1) wie nachstehend: Zu einer Lösung von Hexamethyldisilthian (0,55 ml, 2,6 mMol) in 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (2,6 ml) wurde bei 20°C Natriummethoxid (0,13 g, 2,5 mMol) gegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten gerührt und die gebildete blaue Lösung wurde dann zu einer Lösung von 3-(7-Chlor-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril (Beispiel 1) (0,34 g, 1,0 mMol) in 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (2 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei 20°C gerührt und dann in Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde durch Filtration isoliert und mit Aceton verrieben unter Gewinnung von 3-(7-Chlor-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)thiobenzamid (0,35 g) als ein gelber Feststoff, Fp. 234°C Zersetzung. MS (ISP) 373,2 [(M + H)⁺].} (0,71 g, 1,9 mMol), 1,3-Dichlor-2-propanon (0,36 g, 2,85 mMol) und Natriumbicarbonat (0,24 g, 2,85 mMol) in 1,4-Dioxan (15 ml) wurden 48 h auf 60°C erhitzt. Die klare Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Zu einer Lösung des Rückstands in 1,4-Dioxan (5 ml) wurde 2 N KOH (3,8 ml) gegeben und das Gemisch wurde 1 h bei 20°C gerührt. Wasser (100 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 0,5 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und aus Dichlormethan kristallisiert unter Gewinnung der Titelverbindung (0,69 g) als schwachgel-

ber Feststoff.

MS (ISP) 427,2 [(M + H)⁺]; Fp. 134°C Zers.

Beispiel 20

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0419] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M19) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein beiger Feststoff (34 mg). MS (ISP) 438 [(M + H)⁺] und 440 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 145–160°C

Beispiel 21

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(3-methoxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0420] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-dimethylamino-2-{3-[3-(3-methoxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M20) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (157 mg). MS (ISP) 425 [(M + H)⁺] und 427 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 191°C

Beispiel 22

4-(8-Dimethylamino-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-pyridin-2-carbonitril

[0421] Die Titelverbindung wurde aus {2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M21) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (158 mg). MS (ISP) 374 [(M + H)⁺]; Fp. 248°C

Beispiel 23

8-(2-Fluorphenyl)-4-(3-imidazol-1-ylphenyl)-7-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0422] Die Titelverbindung wurde aus [2'-Fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M22) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (50 mg). MS (EI) 494 (M⁺); Fp. 208–210°C

Beispiel 24

8-(2-Fluorphenyl)-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-7-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0423] Die Titelverbindung wurde aus [2'-Fluor-5-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino]-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M23) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (21 mg). MS (EI) 509 (M⁺); Fp. 218–220°C

Beispiel 25

8-(2-Fluorphenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-7-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0424] Die Titelverbindung wurde aus [2'-Fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M24) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (45 mg).

MS (EI) 495 (M⁺).

Beispiel 26

8-(2-Fluorphenyl)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(2,2,2-trifluorethoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0425] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[2'-Fluor-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)biphenyl-4-yl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M25) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (10 mg). MS (ISP) 526 [(M + H)⁺]; Fp. 232–234°C

Beispiel 27

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyloxazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0426] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J2) (170 mg) und (RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)oxazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (Beispiel K11) (270 mg) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (110 mg). MS (ISP) 411,2 [(M + H)⁺]; Fp. 193–195°C

Beispiel 28

8-Chlor-7-(ethylmethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0427] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(ethylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M26) (0,5 g, 0,8 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (60 mg). MS (ISP) 425,4 [(M + H)⁺]; Fp. 206°C (Zersetzung).

Beispiel 29

8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0428] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M27) (0,41 g, 0,64 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachgelber Feststoff (110 mg). MS (ISP) 439,3 [(M + H)⁺]; Fp. 178°C (Zersetzung).

Beispiel 30

8-Chlor-7-(diethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0429] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(diethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M28) (0,53 g, 0,827 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (210 mg). MS (ISP) 439,3 [(M + H)⁺]; Fp. 208°C (Zersetzung).

Beispiel 31

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0430] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M29) (81 mg, 0,13 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (38 mg). MS (ISP) 411 [(M + H)⁺] und 413 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 132°C

Beispiel 32

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0431] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M30) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (58 mg). MS (ISP) 437 [(M + H)⁺] und 439 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 193–197°C

Beispiel 33

7-Dimethylamino-4-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0432] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-2-{3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M31) (78 mg, 0,14 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (48 mg). MS (ISP) 428 [(M + H)⁺]; Fp. 225°C

Beispiel 34

4-[7-Chlor-8-(cyclopropylmethylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril

[0433] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(cyclopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J11) (150 mg, 0,5 mMol) und 3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K3) (150 mg, 0,61 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (69 mg). MS (ISN) 364,1 [(M – H)[–]] und 366 [(M + 2 – H)[–]]; Fp. 199–201°C

Beispiel 35

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0434] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-{3-[3-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}-3-oxopropionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M32) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (60 mg). MS (ISP) 425 [(M + H)⁺] und 427 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 232–233°C

Beispiel 36

8-Chlor-7-(cyclopropylmethylamino)-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0435] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(cyclopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-

re-tert-butylester (Beispiel J11) (156 mg, 0,5 mMol) und 3-[3-(3-Methyl-isoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (Beispiel K4) (170 mg, 0,56 mMol) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (49 mg).
MS (ISP) 421,3 [(M + H)⁺] und 423 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 195–197°C

Beispiel 37

8-Chlor-7-(cyclopropylmethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0436] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(cyclopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M33) (200 mg, 0,313 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (54 mg).
MS (ISP) 437,3 [(M + H)⁺] und 439 [(M + 2 + H)⁺].

Beispiel 38

7-Dimethylamino-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0437] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-2-{3-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M34) (126 mg, 0,214 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (23 mg).
MS (ISP) 472 [(M + H)⁺]; Fp. 200°C

Beispiel 39

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0438] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-{3-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl}-3-oxopropionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M35) (278 mg, 0,44 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (129 mg).
MS (ISP) 424 [(M + H)⁺] und 426 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 184°C

Beispiel 40

4-(4-Oxo-8-pyrrolidin-1-yl-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-pyridin-2-carbonitril

[0439] Die Titelverbindung wurde aus {2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M36) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (65 mg).
MS (ISP) 400,4 [(M + H)⁺]; Fp. 188°C (Zersetzung).

Beispiel 41

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0440] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[2-(3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-propionylamino)-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M37) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (33 mg).
MS (ISP) 471,2 [(M + H)⁺]; Fp. 134°C

Beispiel 42

7-Dimethylamino-8-fluor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0441] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-4-fluor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M38) (375 mg, 0,63 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (115 mg). MS (ISP) 395 [(M + H)⁺]; Fp. 75°C

Beispiel 43

7-Dimethylamino-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-fluor-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0442] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-2-{3-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-fluorphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M39) (170 mg, 0,32 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (34 mg). MS (ISP) 422 [(M + H)⁺]; Fp. 181°C

Beispiel 44

7-Dimethylamino-8-fluor-4-[3-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0443] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-4-fluor-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M40) (314 mg, 0,53 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (95 mg). MS (ISP) 395 [(M + H)⁺]; Fp. 187°C

Beispiel 45

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0444] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 3) (123 mg, 0,3 mMol) durch Behandlung mit SOCl₂ (0,044 ml, 0,6 mMol) in CH₂Cl₂ (2 ml) von 23°C bis zum Rückfluss für 15 min, gefolgt von Eindampfung zur Trockne hergestellt. Das rohe Chlorid wurde in DMF (2 ml) gelöst und mit katalytischer Menge an NaI und Pyrrolidin (0,248 ml, 3,0 mMol) bei 23°C gerührt, bis DC vollständigen Umsatz des Chlorids auswies. Das Reaktionsgemisch wurde in EtOAc aufgenommen, mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum hinterließ einen gelben Halbfeststoff, der durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt wurde. Erhalten als ein gelber Feststoff (101 mg). MS (ISP) 464 [(M + H)⁺] und 466 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 180–182°C

Beispiel 46

7-Dimethylamino-4-[3-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0445] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M41) (680 mg, 1,05 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (294 mg). MS (ISP) 455 [(M + H)⁺]; Fp. 219°C

Beispiel 47

7-Dimethylamino-8-fluor-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0446] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-4-fluor-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxo-propionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M42) (233 mg, 0,47 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelb-brauner Feststoff (59 mg).

MS (ISP) 379 [(M + H)⁺]; Fp. 124°C

Beispiel 48

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0447] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 3) (123 mg, 0,3 mMol) durch Behandlung mit SOCl₂ (3 Äquiv.) und Trimethylenimin (10 Äquiv.), wie in Beispiel 45 beschrieben, hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (17 mg).

MS (ISP) 450 [(M + H)⁺]; Fp. 153°C

Beispiel 49

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethylisoxazol-3-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0448] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M43) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (113 mg).

MS (ISP) 411,3 [(M + H)⁺] und 413 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 211°C (Zersetzung).

Beispiel 50

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-piperidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0449] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-piperidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M44) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (99 mg).

MS (ISP) 451,3 [(M + H)⁺] und 453 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 246°C (Zersetzung).

Beispiel 51

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethylisoxazol-3-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0450] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M45) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (103 mg).

MS (ISP) 445,3 [(M + H)⁺]; Fp. 211°C (Zersetzung).

Beispiel 52

8-Chlor-7-dimethylamino-4-(3-pyrazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0451] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M46) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (75 mg).

MS (ISP) 380 [(M + H)⁺] und 382 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 231–234°C

Beispiel 53

7-Dimethylamino-4-[3-(3-pyrrolidin-1-ylmethylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0452] Die Titelverbindung wurde aus 7-Dimethylamino-4-[3-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 46) (111 mg, 0,25 mMol) durch Behandlung mit SOCl₂ (3 Äquiv.) und Pyrrolidin (10 Äquiv.) wie in Beispiel 45 beschrieben hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (28 mg).

MS (ISP) 498 [(M + H)⁺]; Fp. 160°C

Beispiel 54

7-Dimethylamino-4-[3-(3-morpholin-4-ylmethylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0453] Die Titelverbindung wurde aus 7-Dimethylamino-4-[3-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 46) (53 mg, 0,12 mMol) durch Behandlung mit SOCl₂ (3 Äquiv.) und Morpholin (10 Äquiv.) wie in Beispiel 45 beschrieben hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (33 mg).

MS (ISP) 514 [(M + H)⁺]; Fp. 165°C

Beispiel 55

7-Dimethylamino-4-[3-(3-dimethylaminomethylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0454] Die Titelverbindung wurde aus 7-Dimethylamino-4-[3-(3-hydroxymethylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 46) (53 mg, 0,12 mMol) durch Behandlung mit SOCl₂ (3 Äquiv.) und 40%iger wässriger Me₂NH-Lösung (10 Äquiv.) wie in Beispiel 45 beschrieben hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (21 mg).

MS (ISP) 472 [(M + H)⁺]; Fp. 160°C

Beispiel 56

4-(7-Fluor-4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridin-2-carbonitril

[0455] Die Titelverbindung wurde aus {2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4-fluor-5-pyrrolidin-1-ylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M47) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (54 mg).

MS (ISP) 350 [(M + H)⁺]; Fp. 278–279°C

Beispiel 57

8-Fluor-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0456] Die Titelverbindung wurde aus (4-Fluor-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M48) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein brauner Feststoff (86 mg).

MS (ISP) 405 [(M + H)⁺]; Fp. 236°C

Beispiel 58

8-Fluor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0457] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Fluor-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-5-p

pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M49) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (72 mg).
MS (ISP) 421 [(M + H)⁺]; Fp. 184–185°C

Beispiel 59

4-(8-Azetidin-1-yl-7-chlor-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridin-2-carbonitril

[0458] Die Titelverbindung wurde aus {5-Azetidin-1-yl-4-chlor-2-[3-(2-cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M50) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (66 mg).
MS (ISP) 352 [(M + H)⁺] und 354 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 276°C

Beispiel 60

4-[3-(5-Hydroxymethylisoxazol-3-yl)phenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0459] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[2-(3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M51) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (224 mg).
MS (ISP) 471,2 [(M + H)⁺]; Fp. 206–208°C

Beispiel 61

4-(8-Azetidin-1-yl-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-pyridin-2-carbonitril

[0460] Die Titelverbindung wurde aus {5-Azetidin-1-yl-2-[3-(2-cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M52) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein oranger Feststoff (51 mg).
MS (ISN) 384,2 [(M – H)⁺]; Fp. 241°C

Beispiel 62

7-Azetidin-1-yl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0461] Die Titelverbindung wurde aus (5-Azetidin-1-yl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M53) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (94 mg).
MS (ISP) 441,3 [(M + H)⁺]; Fp. 239°C (Zersetzung).

Beispiel 63

7-Azetidin-1-yl-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0462] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Azetidin-1-yl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M54) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (182 mg).
MS (ISP) 457,4 [(M + H)⁺]; Fp. 202°C (Zersetzung).

Beispiel 64

7-Dimethylamino-4-(3-pyrazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0463] Die Titelverbindung wurde aus {5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M55) (438 mg, 0,82 mMol) durch Behand-

lung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (238 mg).

MS (ISP) 414 [(M + H)⁺]; Fp. 176°C

Beispiel 65

7-Dimethylamino-4-(3-[1,2,4]triazol-4-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0464] Die Titelverbindung wurde aus {5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M56) (280 mg, 0,526 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (121 mg).

MS (ISP) 415,3 [(M + H)⁺]; Fp. 247–250°C

Beispiel 66

7-Dimethylamino-4-(3-imidazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0465] Die Titelverbindung wurde aus {5-Dimethylamino-2-[3-(3-imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M57) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (132 mg).

MS (ISP) 414 [(M + H)⁺]; Fp. 203–205°C

Beispiel 67

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylpyrazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0466] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M58) (642 mg, 1,05 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (365 mg).

MS (ISP) 410 [(M + H)⁺]; Fp. 211°C

Beispiel 68

7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylpyrazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0467] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M58) (590 mg, 0,91 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (299 mg).

MS (ISP) 444 [(M + H)⁺]; Fp. 175°C

Beispiel 69

7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0468] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-{3-[3-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-5-yl]phenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M60) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (64 mg).

MS (ISP) 459 [(M + H)⁺]; Fp. 207–208°C

Beispiel 70

7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylisoxazol-3-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0469] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)isoxazol-3-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M61) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (50 mg). MS (ISP) 445 [(M + H)⁺]; Fp. 217–219°C

Beispiel 71

7-Dimethylamino-4-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0470] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-2-{3-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M62) (450 mg, 0,78 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (253 mg). MS (ISP) 460 [(M + H)⁺]; Fp. 192°C

Beispiel 72

7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0471] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-{3-[2-methyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M63) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (272 mg). MS (ISP) 458 [(M + H)⁺]; Fp. 243–244°C

Beispiel 73

8-Chlor-7-dimethylamino-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0472] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M64) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (316 mg). MS (ISP) 381 [(M + H)⁺] und 383 [(M + 2 + H)⁺]; Fp. 239–241°C

Beispiel 74

7-Dimethylamino-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0473] Die Titelverbindung wurde aus {5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M65) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (269 mg). MS (ISP) 415 [(M + H)⁺]; Fp. 228–230°C

Beispiel 75

3-(8-Dimethylamino-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril

[0474] Die Titelverbindung wurde aus {2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M66) (180 mg, 1,0 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (41 mg). MS (ISN) 371 [(M – H)⁺]; Fp. 224–227°C

Beispiel 76

7-Dimethylamino-4-(3-{5-[(2,2,2-trifluorethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0475] Die Titelverbindung wurde aus 7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 17) (133 mg, 0,3 mMol) durch Behandlung mit SOCl_2 (3 Äquiv.) und 2,2,2-Trifluorethylamin (10 Äquiv.) wie in Beispiel 45 beschrieben hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (19 mg).

MS (ISP) 526 [(M + H)⁺]; Fp. 168–170°C

Beispiel 77

7-(Cyclopropylmethylmethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0476] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-(Cyclopropylmethylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M67) (939 mg, 1,37 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (544 mg).

MS (ISN) 483 [(M – H)[–]]; Fp. 212°C

Beispiel 78

4-[8-(Cyclopropylmethylmethylamino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril

[0477] Die Titelverbindung wurde aus [2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(cyclopropylmethylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M68) (173 mg, 0,33 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (81 mg).

MS (ISN) 412 [(M – H)[–]]; Fp. 155°C

Beispiel 79

4-[3-(4-Cyclopropylaminomethylpyrazol-1-yl)phenyl]-7-dimethylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0478] Die Titelverbindung wurde aus 7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylpyrazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 68) (133 mg, 0,3 mMol) durch Behandlung mit SOCl_2 (3 Äquiv.) und Cyclopropylamin (10 Äquiv.) wie in Beispiel 45 beschrieben hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (45 mg).

MS (ISP) 483 [(M + H)⁺]; Fp. 135°C

Beispiel 80

4-[3-(5-Cyclopropylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(cyclopropylmethylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0479] Die Titelverbindung wurde aus 7-(Cyclopropylmethylmethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 78) (145 mg, 0,3 mMol) durch Behandlung mit SOCl_2 (3 Äquiv.) und Cyclopropylamin (10 Äquiv.) wie in Beispiel 45 beschrieben hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (97 mg).

MS (ISP) 524 [(M + H)⁺]; Fp. 35–46°C

Beispiel 81

7-Dimethylamino-4-{3-[2-(2-hydroxyethyl)-2H-pyrazol-3-yl]phenyl}-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0480] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-{2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl}-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]propionylamino}-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M69) (237 mg, 0,36 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (48 mg).
MS (ISP) 458 [(M + H)⁺]; Fp. 138°C

Beispiel 82

4-[3-(5-Cyclopropylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-dimethylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0481] Die Titelverbindung wurde aus 7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 17) (444 mg, 1,0 mMol) durch Behandlung mit SOCl₂ (3 Äquiv.) und Cyclopropylamin (10 Äquiv.) wie in Beispiel 45 beschrieben hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (248 mg).
Fp. 145–148°C

Beispiel 83

4-[8-(Cyclopropylmethylamino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-carbonitril

[0482] Die Titelverbindung wurde aus [2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(cyclopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M70) (215 mg, 0,42 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (87 mg).
MS (ISP) 400,4 [(M + H)⁺]; Fp. 200–205°C

Beispiel 84

7-Dimethylamino-8-(2-fluorphenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0483] Die Titelverbindung wurde aus {2-Dimethylamino-2'-fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-biphenyl-4-yl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M70) (810 mg, 1,45 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (61 mg).
MS (ISP) 400,4 [(M + H)⁺]; Fp. 225–230°C

Beispiel 85

7-Dimethylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0484] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-{5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M72) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (179 mg).
MS (ISP) 459 [(M + H)⁺]; Fp. 172–175°C

Beispiel 86

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethylpyrazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0485] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M73) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (109 mg). MS (ISP) 444 [(M + H)⁺]; Fp. 228–229°C

Beispiel 87

7-Dimethylamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0486] Die Titelverbindung wurde aus {5-Dimethylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M74) (905 mg, 1,7 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (566 mg). MS (ISN) 413,2 [(M – H)[–]]; Fp. 210–212°C

Beispiel 88

4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluorethoxy)-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-carbonitril

[0487] Die Titelverbindung wurde aus [2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M75) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (100 mg). MS (EI) 428,2 (M⁺); Fp. 252–255°C

Beispiel 89

3-(8-Dimethylamino-7-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril

[0488] Die Titelverbindung wurde aus {2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-4-dimethylamino-5-methylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M76) (0,24 g, 0,55 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachgelber Feststoff (114 mg, 59%). MS (ISP) 319,3 [(M + H)⁺]; Fp. 257°C

Beispiel 90

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0489] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-Dimethylamino-4-methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M77) (0,42 g, 0,71 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachgelber Feststoff (200 mg, 72%). MS (ISP) 391,3 [(M + H)⁺]; Fp. 190°C

Beispiel 91

2-(3-Cyanophenyl)-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0490] Die Titelverbindung wurde aus {5-Cyano-2-[3-(3-cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-4-dimethylaminophenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M78) (0,28 g, 0,63 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (36 mg, 59%). MS (ISP) 328,3 [(M – H)[–]]; Fp. 251°C

Beispiel 92

3-[7-Methyl-8-(methylpropylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril

[0491] Die Titelverbindung wurde aus [2-[3-(3-Cyanophenyl)-3-oxopropionylamino]-5-methyl-4-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M79) (0,17 g, 0,37 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (74 mg, 58%).
MS (ISP) 347,4 [(M + H)⁺]; Fp. 195°C

Beispiel 93

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-methyl-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0492] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Methyl-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M80) (0,42 g, 0,71 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachgelber Feststoff (200 mg, 72%).
MS (ISP) 419,4 [(M + H)⁺]; Fp. 186°C

Beispiel 94

7-(Ethylmethylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0493] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-(Ethylmethylamino)-4-methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M81) (0,39 g, 0,64 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (159 mg, 61%).
MS (ISP) 405,5 [(M + H)⁺]; Fp. 207°C

Beispiel 95

8-Dimethylamino-2-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0494] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Cyano-5-dimethylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M82) (0,35 g, 0,58 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (149 mg, 64%).
MS (ISP) 402,5 [(M + H)⁺]; Fp. 234°C

Beispiel 96

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0495] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(isopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M83) (0,53 g, 0,83 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (120 mg, 33%).
MS (ISP) 439,5 [(M + H)⁺]; Fp. 207°C

Beispiel 97

8-Methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0496] Die Titelverbindung wurde aus [4-Methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M84) (0,33 g, 0,63 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (163 mg, 64%).

MS (ISP) 403,4 [(M + H)⁺]; Fp. 194°C

Beispiel 98

8-Dimethylamino-2-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0497] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-dimethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M85) (0,31 g, 0,62 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (171 mg, 72%).

MS (ISP) 386,3 [(M + H)⁺]; Fp. 248°C

Beispiel 99

7-(Ethylmethylamino)-8-methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0498] Die Titelverbindung wurde aus (5-(Ethylmethylamino)-4-methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M86) (0,38 g, 0,75 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (160 mg, 55%).

MS (ISP) 389,5 [(M + H)⁺]; Fp. 198°C

Beispiel 100

7-Dimethylamino-8-methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0499] Die Titelverbindung wurde aus (5-Dimethylamino-4-methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M87) (0,32 g, 0,65 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (140 mg, 57%).

MS (ISP) 375,4 [(M + H)⁺]; Fp. 204°C

Beispiel 101

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0500] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M88) (0,32 g, 0,49 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (107 mg, 48%).

MS (ISP) 453,4 [(M + H)⁺]; Fp. 201°C

Beispiel 102

8-Chlor-7-(isobutylmethylamino)-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0501] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M89) (0,35 g, 0,63 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem

allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (114 mg, 41%).

MS (ISP) 437,4 [(M + H)⁺]; Fp. 194°C

Beispiel 103

2-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0502] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Cyano-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M90) (0,37 g, 0,59 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (140 mg, 56%).

MS (ISP) 428,5 [(M + H)⁺]; Fp. 241°C

Beispiel 104

2-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0503] Hergestellt aus (4-Cyano-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M91) (0,41 g, 0,77 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (90 mg, 28%).

MS (ISP) 412,3 [(M + H)⁺]; Fp. 267°C

Beispiel 105

2-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-(methylpropylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0504] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Cyano-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M92) (0,43 g, 0,68 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (100 mg, 34%).

MS (ISP) 430,5 [(M + H)⁺]; Fp. 221°C

Beispiel 106

2-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-(methylpropylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0505] Die Titelverbindung wurde aus [4-Cyano-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M93) (0,36 g, 0,68 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (94 mg, 34%).

MS (ISP) 414,4 [(M + H)⁺]; Fp. 133°C

Beispiel 107

8-Diethylamino-2-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0506] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-diethylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M94) (0,35 g, 0,66 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (209 mg, 77%).

MS (ISP) 414,4 [(M + H)⁺]; Fp. 191°C

Beispiel 108

8-(Isopropylmethylamino)-2-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0507] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-(isopropylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M95) (0,37 g, 0,70 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (219 mg, 76%).
MS (ISP) 414,4 [(M + H)⁺]; Fp. 197°C

Beispiel 109

2-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-(isopropylmethylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0508] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Cyano-5-(isopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M96) (0,45 g, 0,71 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (236 mg, 77%).
MS (ISP) 430,5 [(M + H)⁺]; Fp. 206°C

Beispiel 110

8-(Isobutylmethylamino)-2-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0509] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-5-(isobutylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M97) (0,39 g, 0,71 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (230 mg, 75%).
MS (ISP) 428,5 [(M + H)⁺]; Fp. 170°C

Beispiel 111

2-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-(isobutylmethylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0510] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Cyano-5-(isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M98) (0,46 g, 0,71 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (180 mg, 57%).
MS (ISP) 444,4 [(M + H)⁺]; Fp. 199°C

Beispiel 112

2-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-4-oxo-8-piperidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0511] Die Titelverbindung wurde aus (4-Cyano-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-piperidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M99) (0,41 g, 0,75 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (226 mg, 70%).
MS (ISP) 426,4 [(M + H)⁺]; Fp. 246°C

Beispiel 113

8-Chlor-7-isobutylamino-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0512] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-isobutylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M100) (0,34 g, 0,63 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (216 mg, 81%).

MS (ISP) 423,3 [(M + H)⁺]; Fp. 249°C

Beispiel 114

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-isobutylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0513] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-isobutylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M101) (0,17 g, 0,27 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (41 mg, 35%).

MS (ISP) 439,4 [(M + H)⁺]; Fp. 214°C

Beispiel 115

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0514] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-(Methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M102) (0,15 g, 0,22 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (31 mg, 30%).

MS (ISP) 473,2 [(M + H)⁺]; Fp. 230°C

Beispiel 116

4-(3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl)-7-(methylpropylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0515] Die Titelverbindung wurde aus [2-{3-[3-(3-Methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M103) (0,26 g, 0,45 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (127 mg, 61%).

MS (ISP) 457,4 [(M + H)⁺]; Fp. 193°C

Beispiel 117

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0516] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-(Isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M104) (0,51 g, 0,74 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (169 mg, 47%).

MS (ISP) 487,3 [(M + H)⁺]; Fp. 230°C

Beispiel 118

7-(Isobutylmethylamino)-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0517] Die Titelverbindung wurde aus (5-(Isobutylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M105) (0,42 g, 0,71 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (161 mg, 48%). MS (ISP) 971,2 [(M + H)⁺]; Fp. 195°C

Beispiel 119

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0518] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-(Isopropylmethylamino)-2-(3-oxo-3-[3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl]propionylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M106) (0,50 g, 0,74 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (156 mg, 45%). MS (ISP) 473,3 [(M + H)⁺]; Fp. 234°C

Beispiel 120

7-(Isopropylmethylamino)-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0519] Die Titelverbindung wurde aus (5-(Isopropylmethylamino)-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M107) (0,37 g, 0,64 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein gelber Feststoff (74 mg, 25%). MS (ISP) 457,4 [(M + H)⁺]; Fp. 199°C.

Beispiel 121

8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0520] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 29) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließender Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein gelber Schaum (63 mg, 26%). MS (ISP) 492,3 [(M + H)⁺].

Beispiel 122

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-chlor-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0521] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 29) (118 mg, 0,27 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Trimethylenimin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (65 mg, 50%). MS (ISP) 478,3 [(M + H)⁺]; Fp. 169°C

Beispiel 123

8-Chlor-4-[3-(5-diethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0522] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 29) (219 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Diethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (123 mg, 50%).

MS (ISP) 494,3 [(M + H)⁺]; Fp. 151°C

Beispiel 124

8-Chlor-4-(3-{5-[(isopropylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0523] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 29) (219 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit N-Isopropylmethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (129 mg, 52%).

MS (ISP) 494,3 [(M + H)⁺]; Fp. 148°C

Beispiel 125

8-Chlor-7-(isopropylmethylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0524] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (219 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (157 mg, 64%).

MS (ISP) 492,3 [(M + H)⁺]; Fp. 172°C

Beispiel 126

8-Chlor-7-(isobutylmethylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0525] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 101) (226 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (163 mg, 64%).

MS (ISP) 506,3 [(M + H)⁺]; Fp. 190°C

Beispiel 127

8-Chlor-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0526] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 99) (219 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Dimethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (143 mg, 61%).

MS (ISP) 566,3 [(M + H)⁺]; Fp. 225°C

Beispiel 128

8-Chlor-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0527] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 101) (226 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Dimethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (134 mg, 56%).

MS (ISP) 480,5 [(M + H)⁺]; Fp. 199°C

Beispiel 129

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-chlor-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0528] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 99) (219 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Trimethylenimin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (102 mg, 43%).

MS (ISP) 478,3 [(M + H)⁺]; Fp. 177°C

Beispiel 130

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-chlor-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0529] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 101) (220 mg, 0,49 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Trimethylenimin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (125 mg, 52%).

MS (ISP) 492,3 [(M + H)⁺]; Fp. 191°C

Beispiel 131

8-Chlor-4-[3-(5-methylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0530] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 29) (230 mg, 0,52 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Methylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (122 mg, 52%).

MS (ISP) 452,4 [(M + H)⁺]; Fp. 185°C

Beispiel 132

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0531] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-(3-oxo-3-[3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl]propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M108) (0,33 g, 0,52 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (188 mg, 79%).

MS (ISP) 431,4 [(M - H)⁻]; Fp. 198°C

Beispiel 133

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-methyl-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0532] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M110) (0,41 g, 0,66 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (239 mg, 86%).
MS (ISP) 417,3 [(M + H)⁺]; Fp. 202°C

Beispiel 134

7-(Isobutylmethylamino)-8-methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0533] Die Titelverbindung wurde aus (5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M109) (0,33 g, 0,62 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (136 mg, 53%).
MS (ISP) 417,3 [(M + H)⁺]; Fp. 187°C

Beispiel 135

8-Methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0534] Die Titelverbindung wurde aus (4-Methyl-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M111) (0,33 g, 0,64 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (223 mg, 87%).
MS (ISP) 401,5 [(M + H)⁺]; Fp. 211°C

Beispiel 136

4-[3-(5-Dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0535] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 117) (300 mg, 0,62 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Dimethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (110 mg, 35%).
MS (ISP) 514,3 [(M + H)⁺]; Fp. 182°C

Beispiel 137

8-(Isobutylmethylamino)-4-oxo-2-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0536] Die Titelverbindung wurde aus 2-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-(isobutylmethylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril (Beispiel 111) (200 mg, 0,45 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (140 mg, 63%).
MS (ISP) 497,3 [(M + H)⁺]; Fp. 174°C

Beispiel 138

7-(Isobutylmethylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0537] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 117) (300 mg, 0,62 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein helloranger Schaum (80 mg, 24%).
MS (ISP) 540,5 [(M + H)⁺].

Beispiel 139

7-(Isobutylmethylamino)-8-methyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0538] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 132) (200 mg, 0,46 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (50 mg, 22%).
MS (ISP) 486,4 [(M + H)⁺]; Fp. 177°C

Beispiel 140

8-(Isobutylmethylamino)-2-(3-{5-[(isobutylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril

[0539] Die Titelverbindung wurde aus 2-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-(isobutylmethylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril (Beispiel 111) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit N-Isobutylmethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (100 mg, 39%).
MS (ISP) 513,4 [(M + H)⁺]; Fp. 169°C

Beispiel 141

7-(Isobutylmethylamino)-4-(3-{5-[(isopropylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0540] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 117) (260 mg, 0,53 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit N-Isopropylmethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (70 mg, 24%).
MS (ISP) 542,3 [(M + H)⁺]; Fp. 157°C

Beispiel 142

8-Chlor-4-[3-(5-cyclopentylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0541] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Cyclopentylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (170 mg, 67%).
MS (ISP) 506,3 [(M + H)⁺]; Fp. 174°C

Beispiel 143

4-(3-{5-[(Cyclopropylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0542] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 132) (250 mg, 0,58 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Cyclopropylmethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (50 mg, 18%).

MS (ISP) 486,4 [(M + H)⁺]; Fp. 184°C

Beispiel 144

8-Chlor-7-(isobutylmethylamino)-4-[3-(5-piperidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0543] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 101) (220 mg, 0,49 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Piperidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (250 mg, 99%).

MS (ISP) 520,3 [(M + H)⁺]; Fp. 169°C

Beispiel 145

8-Chlor-4-{3-[5-(isopropylaminomethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0544] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Isopropylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (160 mg, 67%).

MS (ISP) 480,3 [(M + H)⁺]; Fp. 208°C

Beispiel 146

8-Chlor-7-(isopropylmethylamino)-4-[3-(5-[(2-methoxyethyl)methylamino]methyl)-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0545] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit N-(2-Methoxyethyl)methylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (120 mg, 47%).

MS (ISP) 510,4 [(M + H)⁺]; Fp. 119°C

Beispiel 147

8-Chlor-4-(3-{5-[(cyclopropylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0546] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Aminomethylcyclopropan in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (150 mg, 61%).

MS (ISP) 592,2 [(M + H)⁺]; Fp. 151°C

Beispiel 148

8-Chlor-7-(isopropylmethylamino)-4-(3-{5-[(isopropylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0547] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit N-Isopropylmethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (120 mg, 49%).

MS (ISP) 494,3 [(M + H)⁺]; Fp. 180°C

Beispiel 149

8-Chlor-4-(3-{5-[(isobutylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0548] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit N-Isobutylmethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (190 mg, 75%).

MS (ISP) 508,4 [(M + H)⁺]; Fp. 182°C

Beispiel 150

4-[3-(5-Dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0549] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 119) (200 mg, 0,42 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Dimethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (80 mg, 38%).

MS (ISP) 500,4 [(M + H)⁺]; Fp. 197°C

Beispiel 151

7-(Isopropylmethylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0550] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 119) (200 mg, 0,42 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (140 mg, 63%).

MS (ISP) 526,2 [(M + H)⁺]; Fp. 175°C

Beispiel 152

7-(Isopropylmethylamino)-4-(3-{5-[(isopropylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0551] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 119) (220 mg, 0,47 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit N-Isopropylmethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (110 mg, 45%).

MS (ISP) 528,4 [(M + H)⁺]; Fp. 182°C

Beispiel 153

4-{3-[5-[(Cyclopropylmethylamino)methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0552] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 119) (210 mg, 0,44 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Aminomethylcyclopropan in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (110 mg, 47%). MS (ISP) 526,2 [(M + H)⁺]; Fp. 152°C

Beispiel 154

8-Chlor-4-[3-(5-cyclopropylaminomethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0553] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Cyclopropylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (40 mg, 17%). MS (ISP) 478,4 [(M + H)⁺]; Fp. 144°C

Beispiel 155

4-{3-[5-(Isopropylaminomethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0554] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 119) (236 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Isopropylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (100 mg, 39%). MS (ISP) 514,4 [(M + H)⁺]; Fp. 191°C

Beispiel 156

8-Chlor-4-{3-[5-(isobutylaminomethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0555] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 96) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Isobutylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (160 mg, 65%). MS (ISP) 494,4 [(M + H)⁺]; Fp. 182°C

Beispiel 157

4-[3-(5-Cyclopropylaminomethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0556] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 119) (236 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Cyclopropylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (70 mg, 27%). MS (ISP) 512,4 [(M + H)⁺]; Fp. 178°C

Beispiel 158

7-(Isobutylmethylamino)-8-methyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0557] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 132) (180 mg, 0,42 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (106 mg, 52%).

MS (ISP) 486,5 [(M + H)⁺]; Fp. 164°C

Beispiel 159

4-[3-(5-Cyclopropylaminomethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0558] Die Titelverbindung wurde aus 4-[3-(5-Hydroxymethyl[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 132) (180 mg, 0,42 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Cyclopropylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (108 mg, 55%).

MS (ISP) 472,4 [(M + H)⁺]; Fp. 114°C

Beispiel 160

8-Chlor-7-isopropylamino-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0559] Die Titelverbindung wurde aus (4-Chlor-5-isopropylamino-2-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl]-3-oxopropionylamino}phenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M112) (0,16 g, 0,31 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (120 mg, 93%).

MS (ISP) 409,4 [(M + H)⁺]; Fp. 225°C

Beispiel 161

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-7-isopropylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0560] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-isopropylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]phenyl}-propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M113) (0,37 g, 0,60 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (209 mg, 82%).

MS (ISP) 425,4 [(M + H)⁺]; Fp. 250°C

Beispiel 162

8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0561] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(methylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M114) (1,47 g, 2,29 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein schwachgelber Feststoff (1,0 g, 99%).

MS (ISP) 439,5 [(M + H)⁺]; Fp. 192°C

Beispiel 163

8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0562] Die Titelverbindung wurde aus (RS)-[4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M115) (0,61 g, 0,93 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (290 mg, 69%).
MS (ISP) 453,5 [(M + H)⁺]; Fp. 195°C

Beispiel 164

8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0563] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 162) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (114 mg, 46%).
MS (ISP) 492,3 [(M + H)⁺]; Fp. 183°C

Beispiel 165

8-Chlor-7-(isobutylmethylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0564] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 163) (200 mg, 0,44 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Pyrrolidin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (99 mg, 44%).
MS (ISP) 506,4 [(M + H)⁺]; Fp. 164°C

Beispiel 166

8-Chlor-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0565] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 162) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Dimethylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (93 mg, 540%).
MS (ISP) 466,4 [(M + H)⁺]; Fp. 170°C

Beispiel 167

8-Chlor-4-[3-(5-cyclopropylaminomethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0566] Die Titelverbindung wurde aus 8-Chlor-7-(methylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 162) (220 mg, 0,50 mMol) durch Reaktion mit Thionylchlorid in Dichlormethan und anschließende Behandlung des entsprechenden Chlorids mit Cyclopropylamin in DMF gemäß dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (95 mg, 40%).
MS (ISP) 478,4 [(M + H)⁺]; Fp. 123°C

Beispiel 168

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-8-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0567] Hergestellt aus (RS)-[5-(Isobutylmethylamino)-4-methyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]phenyl}propionylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M116) (0,96 g, 1,51 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N. Erhalten als ein schwachbrauner Feststoff (480 mg, 73%).
MS (ISP) 433,6 [(M + H)⁺]; Fp. 191°C

Beispiel 169

7-(Methylpropylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0568] Die Titelverbindung wurde aus {5-(Methylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}-carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M117) (0,31 g, 0,55 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (192 mg, 78%).
MS (ISP) 443,4 [(M + H)⁺]; Fp. 185°C

Beispiel 170

7-(Methylpropylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0569] Die Titelverbindung wurde aus {5-(Methylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}-carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M118) (0,33 g, 0,59 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (115 mg, 44%).
MS (ISP) 443,4 [(M + H)⁺]; Fp. 147°C

Beispiel 171

7-(Isobutylmethylamino)-4-(3-pyrazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0570] Die Titelverbindung wurde aus {5-(Isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M119) (0,49 g, 0,85 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (324 mg, 83%).
MS (ISP) 454,4 [(M – H)⁺]; Fp. 182°C

Beispiel 172

4-[8-(Isopropylmethylamino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-carbonitril

[0571] Die Titelverbindung wurde aus [2-[3-(2-Cyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(isopropylmethylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M120) (0,67 g, 1,29 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (210 mg, 41%).
MS (ISP) 400,3 [(M – H)⁺]; Fp. 189°C

Beispiel 173

8-Chlor-7-(isobutylmethylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0572] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M121) (0,76 g, 1,41 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellorangeter Feststoff

(530 mg, 89%).

MS (ISP) 423,4 [(M + H)⁺]; Fp. 213°C

Beispiel 174

7-(Isobutylmethylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0573] Hergestellt aus {5-(Isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M122) (0,50 g, 0,87 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (350 mg, 88%).
MS (ISP) 457,5 [(M + H)⁺]; Fp. 198°C

Beispiel 175

8-Chlor-7-(Isobutylmethylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0574] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-(isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M123) (0,17 g, 0,31 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (100 mg, 75%).
MS (ISP) 423,5 [(M + H)⁺]; Fp. 85°C

Beispiel 176

7-(Isobutylmethylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0575] Die Titelverbindung wurde aus {5-(Isobutylmethylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M124) (0,44 g, 0,77 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (170 mg, 49%).
MS (ISP) 457,5 [(M + H)⁺]; Fp. 202°C

Beispiel 177

4-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-7-isobutylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0576] Die Titelverbindung wurde aus {2-[3-(3-Imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-5-isobutylaminophenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M125) (0,43 g, 0,77 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (260 mg, 76%).
MS (ISP) 442,4 [(M + H)⁺]; Fp. 221°C

Beispiel 178

8-Chlor-4-(3-imidazol-1-ylphenyl)-7-isobutylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0577] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-2-[3-(3-imidazol-1-ylphenyl)-3-oxopropionylamino]-5-isobutylaminophenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M126) (0,33 g, 0,63 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (240 mg, 94%).
MS (ISP) 408,4 [(M + H)⁺]; Fp. 212°C

Beispiel 179

8-Chlor-7-(isobutylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0578] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-(isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M127) (0,22 g, 0,42 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellgelber Feststoff (90 mg,

53%).

MS (ISP) 407,3 [(M – H)⁻]; Fp. 249°C

Beispiel 180

7-(Isobutylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0579] Die Titelverbindung wurde aus {5-(Isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M128) (0,34 g, 0,61 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (150 mg, 56%).

MS (ISP) 443,4 [(M + H)⁺]; Fp. 212°C

Beispiel 181

8-Chlor-7-(isobutylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0580] Die Titelverbindung wurde aus {4-Chlor-5-(isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]phenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M129) (0,39 g, 0,74 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein helloranger Feststoff (270 mg, 89%).

MS (ISP) 407,3 [(M – H)⁻]; Fp. 222°C

Beispiel 182

7-(Isobutylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0581] Die Titelverbindung wurde aus {5-(Isobutylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylphenyl)propionylamino]-4-trifluormethylphenyl}carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel M130) (0,43 g, 0,77 mMol) durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N hergestellt. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (270 mg, 61%).

MS (ISP) 441,3 [(M – H)⁻]; Fp. 191°C

Beispiel 183

8-Chlor-7-(ethylmethylamino)-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0582] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(ethylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,15 g) (Beispiel J7) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,23 g) (Beispiel K27) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,14 g).

MS (ISN) 439,2 [(M – H)⁻]; Fp. 136–137°C

Beispiel 184

8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0583] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J8) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,23 g) (Beispiel K27) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,10 g).

MS (ISN) 453,2 [(M – H)⁻]; Fp. 211–213°C

Beispiel 185

8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0584] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,17 g) (Beispiel J26) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (Beispiel K27) (0,23 g) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein hellbrauner Feststoff (0,05 g).

MS (ISP) 455,2 [(M + H)⁺]; Fp. 193–195°C

Beispiel 186

8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0585] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,23 g) (Beispiel J27) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,32 g) (Beispiel K27) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,06 g).

MS (ISP) 469,1 [(M + H)⁺]; Fp. 135–136°C

Beispiel 187

8-Chlor-7-(ethylmethylamino)-4-[3-(4-hydroxymethyloxazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0586] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(ethylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,15 g) (Beispiel J7) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,22 g) (Beispiel K11) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,10 g).

MS (ISN) 423,1 [(M – H)[–]]; Fp. 165–166°C

Beispiel 188

8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyloxazol-2-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0587] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J8) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,22 g) (Beispiel K11) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,10 g).

MS (ISP) 437,2 [(M – H)[–]]; Fp. 166–167°C

Beispiel 189

8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyloxazol-2-yl)phenyl]-7-(isopropylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0588] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isopropylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,17 g) (Beispiel J26) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,22 g) (Beispiel K11) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,05 g).

MS (ISP) 439,3 [(M + H)⁺]; Fp. 143–145°C

Beispiel 190

8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyloxazol-2-yl)phenyl]-7-(isobutylmethylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0589] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(isobutylmethylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,23 g) (Beispiel J27) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,31 g) (Beispiel K11) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,18 g).

MS (ISP) 453,3 [(M + H)⁺]; Fp. 166–167°C

Beispiel 191

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-methylaminomethylthiazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

a) 8-Chlor-4-[3-(4-chlormethylthiazol-2-yl)phenyl]-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0590] Ein Gemisch von 8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (0,38 g) (Beispiel 19) und Thionylchlorid (0,1 ml) in CH_2Cl_2 wurde 2 h auf 40°C erhitzt. Das heterogene Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde mit AcOEt verrieben unter Gewinnung der Titelverbindung (0,44 g) als ein hellbrauner Feststoff, MS (ISP) 445,1 [(M + H)⁺].

b) 8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-methylaminomethylthiazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0591] Ein Gemisch von 8-Chlor-4-[3-(4-chlormethylthiazol-2-yl)phenyl]-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (89 mg) und KI (3 mg) in einer 8 M-Lösung von Methylamin in EtOH (1 ml) wurde 20 h bei 20°C gerührt. H_2O (25 ml) wurde zugegeben und der pH-Wert des Gemisches wurde durch Zugabe von 2 N NaOH auf 11 eingestellt. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von MeOH als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde mit 20%igem wässrigem MeOH (10 ml) gerührt und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert unter Gewinnung der Titelverbindung (49 mg) als ein gelbes Pulver.

MS (ISP) 440,2 [(M + H)⁺]; Fp. 129–130°C

Beispiel 192

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(4-morpholin-4-ylmethylthiazol-2-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0592] Ein Gemisch von 8-Chlor-4-[3-(4-chlormethylthiazol-2-yl)phenyl]-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (89 mg) (Beispiel 191a), Morpholin (0,17 ml) und KI (3 mg) in EtOH (0,5 ml) wurde 3 h bei 60°C gerührt. H_2O (25 ml) wurde zu der gekühlten Lösung gegeben und der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt und durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Aceton (1:1) als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt wurde mit 20%igem wässrigem MeOH (20 ml) gerührt. Der pH-Wert des Gemisches wurde durch Zugabe von 1 N NaOH auf 11 eingestellt und der Feststoff wurde anschließend durch Filtration isoliert unter Gewinnung der Titelverbindung (55 mg) als gelbes Pulver.

MS (ISP) 496,2 [(M + H)⁺]; Fp. 138–143°C

Beispiel 193

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(2-hydroxymethylthiazol-4-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

a) 4-(3-Bromacetylphenyl)-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0593] Eine Lösung von 3-Oxo-3-[3-(2-brom-1,1-dimethoxyethyl)phenyl]propionsäure-tert-butylester (2,34 g) (Beispiel K28) und (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J2) (1,57 g) in Toluol (16 ml) wurde 5 h auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von CH_2Cl_2 /AcOEt (1:20) als Elutions-

mittel gereinigt. Eine Lösung des gereinigten Materials (2,4 g) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:1, 30 ml) wurde bei 20°C 15 min gerührt und dann eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in AcOEt gelöst und die Lösung wurde mit 1 N HCl und Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus AcOEt/Et₂O kristallisiert unter Gewinnung von 4-(3-Bromacetylphenyl)-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on als hellbrauner Feststoff.

b) 8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(2-hydroxymethylthiazol-4-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0594] Ein Gemisch von 4-(3-Bromacetylphenyl)-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (0,22 g) und 2-(tert-Butylcarbonyloxy)thioacetamid (0,11 g) in EtOH (3 ml) wurde 0,5 h auf 80°C erhitzt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in ein Gemisch von MeOH (8 ml) und 1,5 N KOH (8 ml) bei 20°C für 20 min gerührt. H₂O (30 ml) wurde zugegeben und das ausgefällte Produkt durch Filtration gesammelt unter Gewinnung der Titelverbindung (0,9 g) als gelbes Pulver.

MS (ISP) 427,3 [(M + H)⁺]; Fp. 176–178°C

Beispiel 194

4-[3-(2-Aminothiazol-4-yl)phenyl]-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0595] Ein Gemisch von 4-(3-Bromacetylphenyl)-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (0,73 g) (Beispiel 193a) und Thioharnstoff (0,13 g) in THF (10 ml) wurde 15 min auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 gerührt unter Gewinnung der Titelverbindung (0,14 g) als gelber Feststoff.

MS (ISN) 410,2 [(M – H)⁻]; Fp. 247–248°C

Beispiel 195

8-Chlor-7-dimethylamino-4-[3-(2-ethylaminothiazol-4-yl)phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0596] Ein Gemisch von 4-(3-Bromacetylphenyl)-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (130 mg) (Beispiel 193a) und N-Ethylthioharnstoff (31 mg) in THF (3 ml) wurde 15 min auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:1) als Elutionsmittel gereinigt. Das gereinigte Produkt wurde mit Et₂O verrieben unter Gewinnung der Titelverbindung (24 mg) als gelber Feststoff.

MS (ISP) 440,3 [(M + H)⁺]; Fp. 122–123°C

Beispiel 196

N-{4-[3-(7-Chlor-8-dimethylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)phenyl]thiazol-2-yl}guanidin

[0597] Ein Gemisch von 4-(3-Bromacetylphenyl)-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (130 mg) (Beispiel 193a) und N-Amidinothioharnstoff (35 mg) in THF (3 ml) wurde 1 h auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/MeOH (20:1) als Elutionsmittel gereinigt. Das gereinigte Produkt wurde aus Aceton kristallisiert unter Gewinnung der Titelverbindung (22 mg) als gelber Feststoff.

MS (ISP) 454,2 [(M + H)⁺]; Fp. 221°C Zers.

Beispiel 197

8-Chlor-7-dimethylamino-4-{3-[2-(pyridin-4-ylamino)thiazol-4-yl]phenyl}-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0598] Ein Gemisch von 4-(3-Bromacetylphenyl)-8-chlor-7-dimethylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (130 mg) (Beispiel 193a) und 1-(4-Pyridyl)-2-thioharnstoff (46 mg) in THF (3 ml) wurde 45 min auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde mit AcOEt verdünnt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung

gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde mit Et₂O verrieben unter Gewinnung der Titelverbindung (55 mg) als gelber Feststoff.

MS (ISP) 489,2 [(M + H)⁺]; Fp. 231–234°C

Beispiel 198

8-Chlor-4-[3-(2-methyloxazol-4-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0599] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-chlor-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J8) und 3-Oxo-3-[3-(2-methyloxazol-4-yl)phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,17 g) (Beispiel K29) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,07 g).

MS (ISP) 423,2 [(M + H)⁺]; Fp. 163–164°C

Beispiel 199

4-[3-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-8-methyl-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0600] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-methyl-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,21 g) (Beispiel J24) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (Beispiel K27) (0,31 g) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,09 g).

MS (ISP) 435,3 [(M + H)⁺]; Fp. 222–224°C

Beispiel 200

4-[3-(4-Hydroxymethyloxazol-2-yl)phenyl]-8-methyl-7-(methylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0601] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-4-methyl-5-(methylpropylamino)phenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,21 g) (Beispiel J24) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (Beispiel K11) (0,31 g) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,16 g).

MS (ISP) 419,3 [(M + H)⁺]; Fp. 200–202°C

Beispiel 201

7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0602] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (Beispiel K27) (0,23 g) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,12 g).

MS (ISP) 461,2 [(M + H)⁺]; Fp. 198–199°C

Beispiel 202

7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyloxazol-2-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0603] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)oxazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,22 g) (Beispiel K11) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem

allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,11 g).
MS (ISP) 445,0 [(M + H)⁺]; Fp. 197–198°C

Beispiel 203

4-[3-(4-Hydroxymethylthiazol-2-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0604] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,17 g) (Beispiel J35) und 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-2-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (Beispiel K27) (0,23 g) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,06 g).
MS (ISP) 489,2 [(M + H)⁺]; Fp. 177–180°C

Beispiel 204

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0605] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (0,23 g) (Beispiel K30) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als weißlicher Feststoff (0,06 g).
MS (ISP) 462,1 [(M + H)⁺]; Fp. 242–246°C

Beispiel 205

7-Dimethylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0606] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-{3-[5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (0,24 g) (Beispiel K31) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein weißlicher Feststoff (0,06 g).
MS (ISN) 474,2 [(M – H)[–]]; Fp. 234–237°C

Beispiel 206

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0607] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (1,44 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (2,17 g) (Beispiel K32) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als weißlicher Feststoff (0,88 g).
MS (ISP) 463,2 [(M + NH₄)⁺].

Beispiel 207

7-Dimethylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]phenyl}-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0608] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-{3-[5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (0,23 g) (Beispiel K33) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂

gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als weißlicher Feststoff (0,88 g).
MS (ISP) 460,2 [(M + H)⁺]; Fp. 237°C Zers.

Beispiel 208

7-Dimethylamino-4-(3-oxazol-4-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0609] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (96 mg) (Beispiel J6) und 3-(3-Oxazol-4-ylphenyl)-3-oxopropionsäure-tert-butylester (103 mg) (Beispiel K34) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als gelber Feststoff (50 mg).
MS (ISP) 415,2 [(M + H)⁺]; Fp. 218–219°C

Beispiel 209

7-Dimethylamino-4-(3-thiazol-4-ylphenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0610] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (96 mg) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-(3-thiazol-4-ylphenyl)propionsäure-tert-butylester (109 mg) (Beispiel K35) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als weißlicher Feststoff (61 mg).
MS (ISP) 431,2 [(M + H)⁺]; Fp. 200°C Zers.

Beispiel 210

7-Dimethylamino-4-[3-(2-methyloxazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0611] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-[3-(2-Methyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (0,18 g) (Beispiel K29) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als gelber Feststoff (0,04 g).
MS (ISP) 429,3 [(M + H)⁺]; Fp. 192–193°C

Beispiel 211

7-Dimethylamino-4-[3-(5-methyloxazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0612] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-[3-(5-Methyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (0,18 g) (Beispiel K36) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als gelber Feststoff (0,13 g).
MS (ISP) 429,3 [(M + H)⁺]; Fp. 238–239°C

Beispiel 212

7-Dimethylamino-4-[3-(2-methyl-5-propyloxazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0613] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (80 mg) (Beispiel J6) und 3-[3-(2-Methyl-5-propyloxazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (103 mg) (Beispiel K37) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als schwachgelber Feststoff (20 mg).
MS (ISP) 471,2 [(M + H)⁺]; Fp. 211–212°C

Beispiel 213

7-Dimethylamino-4-[3-(5-methylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0614] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)-carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-[3-(5-Methylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (0,19 g) (Beispiel K38) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als gelber Feststoff (0,06 g).

MS (ISP) 445,2 [(M + H)⁺]; Fp. 214–215°C

Beispiel 214

7-Dimethylamino-4-[3-(2,5-dimethylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0615] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (48 mg) (Beispiel J6) und 3-[3-(2,5-Methylthiazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (50 mg) (Beispiel K39) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2 gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als gelber Feststoff (38 mg).

MS (ISP) 459,2 [(M + H)⁺]; Fp. 208–209°C

Beispiel 215

7-Dimethylamino-4-[3-(2-hydroxymethylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

a) 4-(3-Bromacetylphenyl)-7-dimethylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0616] Eine Lösung von (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J6) (0,32 g) und 3-Oxo-3-[3-(2-brom-1,1-dimethoxyethyl)phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,43 g) (Beispiel K28) in Toluol (3 ml) wurde 2 h auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/Hexan (1:3) als Elutionsmittel gereinigt. Eine Lösung des gereinigten Materials (0,57 g) in CH_2Cl_2 /TFA (1:1, 7 ml) wurde 15 min bei 20°C gerührt und dann eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in AcOEt gelöst und die Lösung wurde mit 1 N HCl und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft unter Gewinnung von rohem 4-(3-Bromacetylphenyl)-7-dimethylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (0,22 g) als hellbraunen Feststoff.

b) 7-Dimethylamino-4-[3-(2-hydroxymethylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0617] Ein Gemisch von 4-(3-Bromacetylphenyl)-7-dimethylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (0,40 g) und 2-(tert-Butylcarbonyloxy)thioacetamid (0,21 g) in EtOH (5 ml) wurde 0,5 h auf 80°C erhitzt. Die Lösung wurde mit AcOEt verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch von MeOH (5 ml) und 1,5 N KOH (5 ml) bei 20°C für 20 min gerührt. H_2O wurde zugegeben und das ausgefallene Produkt durch Filtration gesammelt und durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt als Elutionsmittel gereinigt unter Gewinnung der Titelverbindung (0,01 g) als gelber Feststoff.

MS (ISP) 461,1 [(M + H)⁺].

Beispiel 216

7-Dimethylamino-4-[3-(2-hydroxymethyl-5-methylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0618] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-[3-[5-methyl-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl]propionsäure-tert-butylester (0,26 g) (Beispiel K40) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH_2Cl_2

gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als hellgelber Feststoff (0,11 g).
MS (ISP) 475,2 [(M + H)⁺]; Fp. 190–193°C

Beispiel 217

7-Dimethylamino-4-[3-(2-hydroxymethyl-5-propylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0619] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (79 mg) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-{3-[5-propyl-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (138 mg) (Beispiel K41) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als gelber Feststoff (45 mg).
MS (ISP) 503,2 [(M + H)⁺]; Fp. 112–114°C

Beispiel 218

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethyl-2-methylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0620] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-{3-[2-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (0,26 g) (Beispiel K42) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als gelber Feststoff (0,11 g).
MS (ISN) 473,0 [(M – H)[–]]; Fp. 226–227°C

Beispiel 219

7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethylthiazol-9-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0621] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,16 g) (Beispiel J6) und 3-Oxo-3-{[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)thiazol-4-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (0,25 g) (Beispiel K43) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als weißlicher Feststoff (0,08 g).
MS (ISN) 459,3 [(M – H)[–]].

Beispiel 220

4-(3-{5-[(Cyclopropylmethylamino)methyl]thiazol-4-yl}phenyl)-7-dimethylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0622] Ein Gemisch von 7-Dimethylamino-4-[3-(5-hydroxymethylthiazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on (Beispiel 219) (65 mg) und Thionylchlorid (0,015 ml) in CH₂Cl₂ (0,3 ml) wurde 1 h bei 20°C gerührt. Das heterogene Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde in EtOH (0,5 ml) suspendiert. Aminomethylcyclopropan (0,12 ml) und KI (3 mg) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 5 h bei 80°C gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von AcOEt/MeOH (50:1) als Elutionsmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde mit 20%igem wässrigem MeOH (10 ml) gerührt, der pH-Wert des Gemisches wurde durch Zugabe von 1 N NaOH auf 11 eingestellt und der Feststoff wurde durch Filtration isoliert unter Gewinnung der Titelverbindung (44 mg) als weißlicher Feststoff.
MS (ISP) 514,3 [(M + H)⁺]; 157–158°C

Beispiel 221

7-Dimethylamino-4-[3-(2-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0623] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-5-dimethylamino-4-trifluormethylphenyl)carbamidsäure-tert-butylester (0,13 g) (Beispiel J6) und 3-[3-(2-Isopropyl-3H-imidazol-4-yl)phenyl]-3-oxopropionsäure-tert-butylester (0,20 g) (Beispiel K44) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als weißlicher Feststoff (0,10 g)
MS (ISP) 456,4 [(M + H)⁺]; Fp. 150°C Zers.

Beispiel 222

4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)phenyl]-7-(methylpropylamino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0624] Die Titelverbindung wurde aus [2-Amino-5-(methylpropylamino)-4-trifluormethylphenyl]carbamidsäure-tert-butylester (0,17 g) (Beispiel J35) und 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (0,23 g) (Beispiel K30) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,02 g).
MS (ISP) 490,2 [(M + H)⁺]; Fp. 193–194°C

Beispiel 223

8-Chlor-7-dimethylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

[0625] Die Titelverbindung wurde aus (2-Amino-4-chlor-5-dimethylaminophenyl)carbamidsäure-tert-butylester (Beispiel J1) (0,15) und rohem 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]phenyl}propionsäure-tert-butylester (0,24 g) (Beispiel K30) gemäß dem allgemeinen Verfahren M hergestellt. Das erhaltene Material wurde von den Schutzgruppen befreit und durch Behandlung mit TFA in CH₂Cl₂ gemäß dem allgemeinen Verfahren N cyclisiert. Erhalten als ein gelber Feststoff (0,10 g).
MS (ISN) 440,2 [(M – H)⁺]; Fp. 198–200°C

Beispiel I

[0626] Tabletten der nachstehenden Zusammensetzung werden in einer herkömmlichen Weise hergestellt:

	mg/Tablette
Wirkstoff	100
gepulverte Laktose	95
weiße Maisstärke	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Na-Carboxymethylstärke	10
Magnesiumstearat	2
Tablettengewicht	250

Beispiel II

[0627] Tabletten der nachstehenden Zusammensetzung werden in einer herkömmlichen Weise hergestellt:

	mg/Tablette
Wirkstoff	200
gepulverte Laktose	100
weiße Maisstärke	64
Polyvinylpyrrolidon	12
Na-Carboxymethylstärke	20
Magnesiumstearat	4
Tablettengewicht	400

Beispiel III

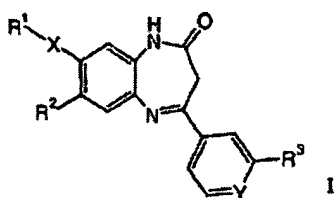
[0628] Kapseln der nachstehenden Zusammensetzung werden hergestellt:

	mg/Kapsel
Wirkstoff	50
kristalline Laktose	60
mikrokristalline Zellulose	34
Talkum	5
Magnesiumstearat	1
Kapselfüllgewicht	150

[0629] Der Wirkstoff mit einer geeigneten Teilchengröße, die kristalline Laktose und die mikrokristalline Zellulose werden miteinander homogen vermischt, gesiebt und anschließend werden Talkum und Magnesiumstearat zugemischt. Das fertige Gemisch wird in Hartgelatinekapseln geeigneter Größe gefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

X eine Einfachbindung oder eine Ethindylgruppe darstellt; worin

wenn X eine Einfachbindung darstellt,

R¹ Cyano,

Halogen,

C₁-C₇-Alkyl,

C₃-C₆-Cycloalkyl,

C₁-C₇-Alkoxy,

Fluor-C₁-C₇-alkoxy,

Fluor-C₁-C₇-alkyl

darstellt,

oder Pyrrol-1-yl, das unsubstituiert oder mit einem bis drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Cyano, -(CH₂)₁₋₄-Hydroxy, Fluor-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkyl, -(CH₂)_n-C₁-C₇-Alkoxy, -(CH₂)_n-C(O)O-R", -(CH₂)₁₋₄-NR'R", Hydroxy-C₁-C₇-alkoxy und -(CH₂)_n-CONR'R", substituiert ist, darstellt,

oder Phenyl, das unsubstituiert oder mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₇-Alkyl, Fluor-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Fluor-C₁-C₇-alkoxy und Cyano, substituiert ist, darstellt;

wenn X eine Ethindylgruppe darstellt,

R¹ Phenyl, das unsubstituiert oder mit einem bis drei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₇-Alkyl, Fluor-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₇-Alkoxy und Fluor-C₁-C₇-alkoxy, substituiert ist, darstellt;

R² -NR'R", Fluor-C₁-C₇-alkoxy oder 3-Oxo-piperazin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder Piperidin-1-yl darstellt, wobei Ringe gegebenenfalls mit R" substituiert sind;

R' Wasserstoff,

C₁-C₇-Alkyl,

C₃-C₆-Cycloalkyl,

Fluor-C₁-C₇-alkyl oder

2-C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl darstellt;

R" Wasserstoff,

C₁-C₇-Alkyl,

C₃-C₆-Cycloalkyl,

Fluor-C₁-C₇-alkyl,

2-C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl

-(CH₂)₂₋₄-Di-C₁-C₇-alkylamino,

$-(CH_2)_{2-4}$ -Morpholinyl,
 $-(CH_2)_{2-4}$ -Pyrrolidinyl,
 $-(CH_2)_{2-4}$ -Piperidinyl oder
 3-Hydroxy- C_1 - C_7 -alkyl darstellt;
 Y -CH= oder =N- darstellt;

R^3 Halogen,

C_1 - C_7 -Alkyl,

Fluor- C_1 - C_7 -alkyl,

C_1 - C_7 -Alkoxy,

Cyano,

$-(CH_2)_n-C(O)-OR''$,

$-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ darstellt,

oder einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus darstellt, der substituiert sein kann mit Halogen, Fluor- C_1 - C_7 -alkyl, Fluor- C_1 - C_7 -alkoxy, Cyano, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, Hydroxy, C_1 - C_7 -Alkoxy, C_1 - C_7 -Alkylthio, oder mit C_1 - C_7 -Alkyl, das gegebenenfalls mit Fluor, Hydroxy, C_1 - C_7 -Alkoxy, Cyano oder Carbamoyloxy substituiert ist; n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;

und deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin X eine Einfachbindung darstellt.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^1 Trifluormethyl darstellt.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R^3 Cyano darstellt.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

4-(4-Oxo-8-pyrrolidin-1-yl-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridin-2-carbonitril,

4-[8-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril,

4-[8-(Cyclopropylmethyl-amino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril,

4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril und

4-[8-(Isopropyl-methyl-amino)-4-oxo-7-trifluormethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-carbonitril.

6. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R^3 einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus darstellt, der substituiert sein kann mit Halogen, Fluor- C_1 - C_7 -alkyl, Fluor- C_1 - C_7 -alkoxy, Cyano, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, Hydroxy- C_1 - C_7 -alkoxy, C_1 - C_7 -Alkylthio, oder mit C_1 - C_7 -Alkyl, das gegebenenfalls mit Fluor, Hydroxy, C_1 - C_7 -Alkoxy, Cyano oder Carbamoyloxy substituiert ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

7-Dimethylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-Dimethylamino-4-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-Dimethylamino-4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

4-[3-(3-Methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-7-(methylpropyl-amino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-(Isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-(Isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-(Isobutyl-methyl-amino)-4-(3-{5-[(isopropylmethyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-(Isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-(Methyl-propyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-(Isobutyl-methyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-(3-Imidazol-1-yl-phenyl)-7-isobutylamino-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 7-Dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)phenyl]-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-[3-(4-Hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on und
 4-[3-(5-Hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-8-trifluormethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on.

8. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R¹ Chlor darstellt.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

8-Chlor-7-isobutylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(methyl-propyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-chlor-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 4-[3-(5-Azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)phenyl]-8-chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(5-piperidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isopropyl-methyl-amino)-4-(3-{5-[(isopropyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-(3-{5-[(isobutyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-isopropylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-7-isobutylamino-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(ethyl-methyl-amino)-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-7-(ethyl-methyl-amino)-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(isopropyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on und
 8-Chlor-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on.

10. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R¹ Cyano darstellt.

11. Verbindungen nach Anspruch 10, wobei die

Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

8-Diethylamino-2-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril und

2-[3-(3-Methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-4-oxo-8-piperidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitril.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^3 einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus, der substituiert sein kann mit Halogen, Fluor- C_1 - C_7 -alkyl, Fluor- C_1 - C_7 -alkoxy, Cyano, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, Hydroxy, C_1 - C_7 -Alkoxy, C_1 - C_7 -Alkylthio oder mit C_1 - C_7 -Alkyl, das gegebenenfalls mit Fluor, Hydroxy, C_1 - C_7 -Alkoxy, Cyano oder Carbamoyloxy substituiert ist, darstellt.

13. Verbindungen nach Anspruch 12, worin R^3 einen gegebenenfalls substituierten, fünfgliedrigen aromatischen Heterocyclus, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, 2H-Pyrazolyl, [1,2,3]Triazolyl, [1,2,4]Triazolyl, [1,3,4]Thiadiazolyl und [1,3,4]Oxadiazolyl, darstellt.

14. Verbindungen nach Anspruch 13, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus

7-Dimethylamino-8-phenylethynyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on, 8-(2-Fluor-phenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-(Ethyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-Dimethylamino-8-methyl-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on, 7-(Isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on,

7-(Isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on und

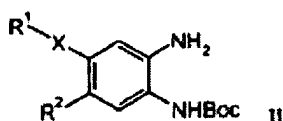
4-(3-{5-[(Cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-7-(isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on.

15. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und pharmazeutisch verträgliche Exzipienten.

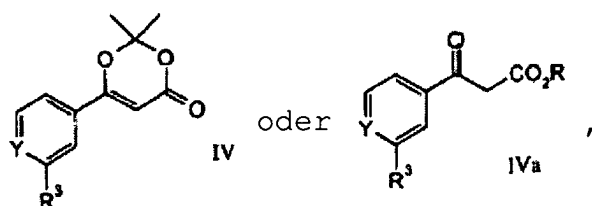
16. Arzneimittel nach Anspruch 15 zur Behandlung oder Prävention von akuten und/oder chronischen neurologischen Störungen, einschließlich Psychose, Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, cognitiven Störungen und Gedächtnisdefiziten.

17. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel I, wie in Anspruch 1 definiert, wobei das Verfahren umfasst

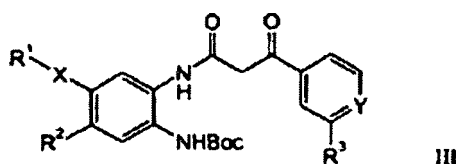
a) Umsetzen einer Verbindung der Formel II



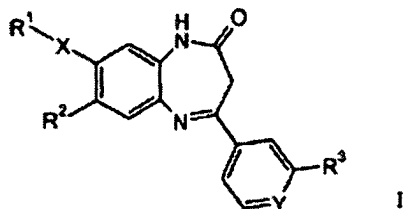
mit einer Verbindung der Formel IV oder IVa



worin R Alkyl, vorzugsweise Ethyl oder Butyl, darstellt, zu einer Verbindung der Formel III



welche anschließend Schutzgruppenentfernung der Aminogruppe und Cyclisierung unterzogen wird, zur Gewinnung einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 , X und Y wie vorstehend beschrieben sind, und, falls erwünscht, Umwandeln der erhaltenen Verbindung in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wann immer durch ein Verfahren, wie in Anspruch 17 beansprucht, oder durch ein äquivalentes Verfahren hergestellt.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention von Erkrankungen.

20. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 14 und/oder einem oder mehreren von deren pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung oder Prävention von akuten und/oder chronischen neurologischen Störungen, einschließlich Psychose, Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, cognitiven Störungen und Gedächtnisdefiziten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen