

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. August 2010 (12.08.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/089084 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

HEES, Sabine [DE/DE]; Kirchberg 6 a, 52076 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/000630

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Februar 2010 (02.02.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09001488.7 4. Februar 2009 (04.02.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUNK, Stefan [DE/DE]; Augustastrasse 9, 52070 Aachen (DE). REICH, Melanie [DE/DE]; Nizzaallee 39, 52072 Aachen (DE). ENGELS, Michael [DE/BE]; Jokerstraat 9, B-2300 Turnhout (BE). GERMANN, Tieno [DE/DE]; Lindenstrasse 115, 52080 Aachen (DE). JOSTOCK, Ruth [DE/DE]; Hostetstrasse 35, 52223 Stolberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

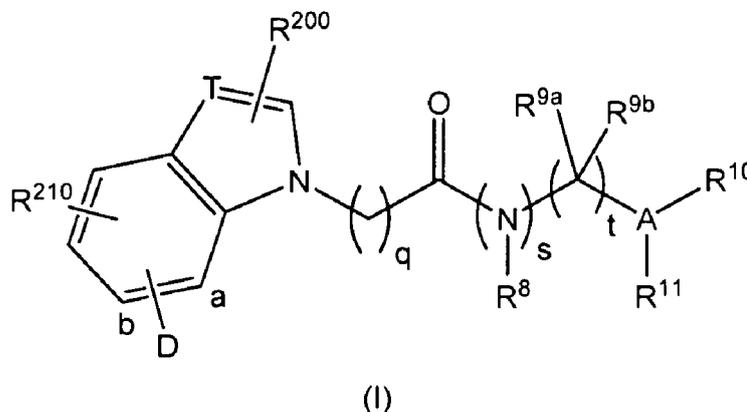
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLE COMPOUNDS AS BRADYKININ RECEPTOR 1 MODULATORS

(54) Bezeichnung : SUBSTITUIERTE INDOL-VERBINDUNGEN ALS BRADYKININ REZEPTOR 1 MODULATOREN



(57) Abstract: The invention relates to substituted indole compounds of general formula (I), methods for the production thereof, medicaments containing said compounds, and the use of substituted indole compounds for the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indol -Verbindungen der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Indol -Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 2010/089084 A1

SUBSTITUIERTE INDOL-VERBINDUNGEN ALS BRADYKININ REZEPTOR 1
MODULATOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indol-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Indol-Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Im Gegensatz zur konstitutiven Expression des Bradykinin 2 Rezeptors (B2R) wird der Bradykinin 1 Rezeptor (B1R) in den meisten Geweben nicht oder nur schwach exprimiert. Allerdings ist die Expression des B1R auf verschiedenen Zellen induzierbar. Beispielsweise erfolgt im Verlauf von Entzündungsreaktionen eine rasche und ausgeprägte Induktion des B1R auf neuronalen Zellen aber auch verschiedenen peripheren Zellen wie Fibroblasten, Endothelzellen, Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Somit kommt es im Verlauf von Entzündungsreaktionen zu einem Switch von einer B2R zu einer B1R Dominanz auf den beteiligten Zellen. Wesentlich an dieser B1R Heraufregulation beteiligt sind die Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF α) (Passos et al. J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847). Nach Aktivierung mit spezifischen Liganden können B1R-exprimierende Zellen anschließend selbst entzündungsfördernde Zytokine wie IL-6 und IL-8 sezernieren (Hayashi et al., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458). Dies führt zur Einwanderung weiterer Entzündungszellen, z.B. neutrophiler Granulozyten (Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145). Über diese Mechanismen kann das Bradykinin-B1R-System zur Chronifizierung von Erkrankungen beitragen. Dies belegt eine Vielzahl tierexperimenteller Untersuchungen (Übersichten in Leeb-Lundberg et al., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 und Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). Auch am Menschen zeigt sich eine verstärkte Expression des B1R, z.B. auf Enterozyten und Makrophagen im betroffenen Gewebe von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) bzw. auf T-Lymphozyten von Patienten mit Multipler Sklerose (Pratet al., Neurology. 1999;53,2087-2092) oder eine Aktivierung des Bradykinin-B2R-B1R Systems im Verlauf von Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063). Infektionen mit *Staphylococcus aureus* sind verantwortlich für Krankheitsbilder wie oberflächliche Infektionen der Haut bis hin zu septischem Schock.

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Aufgrund der dargestellten pathophysiologischen Zusammenhänge ergibt sich für die Anwendung von B1R-Antagonisten ein großes therapeutisches Potential bei akuten und insbesondere chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Hierzu gehören Erkrankungen der Atemwege (Asthma bronchiale, Allergien, COPD/chronic-obstruktive pulmonary disease, zystische Fibrose usw.), entzündliche Darmerkrankungen (Ulcerative Colitis, CD/Crohn's disease usw.), neurologische Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neurodegeneration usw.), Entzündungen der Haut (atopische Dermatitis, Psoriasis, bakterielle Infektionen usw.) und Schleimhäute (M. Behcet, Pelvitis, Prostatitis usw.), rheumatische Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis usw.), septischen Schock und Reperfusionssyndrom (nach Herzinfarkt, Schlaganfall).

Darüber hinaus ist das Bradykinin(Rezeptor)-System auch an der Regulation der Angiogenese beteiligt (Potential als Angiogenese-Inhibitor bei Krebs sowie Makuladegeneration am Auge) und B1R-knockout Mäuse sind geschützt vor der Induktion von Übergewicht durch eine besonders fettreiche Ernährung (Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). B1R-Antagonisten eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettleibigkeit.

B1R-Antagonisten sind insbesondere geeignet zur Behandlung von Schmerz, insbesondere Entzündungsschmerz und neuropathischem Schmerz (Calixto et al., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16), hier insbesondere von diabetischer Neuropathie (Gabra et al., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143). Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Migräne.

Bei der Entwicklung von B1R-Modulatoren besteht jedoch das Problem, dass der humane und der Ratten-B1-Rezeptor sich so stark unterscheiden, dass viele Verbindungen, die gute B1R-Modulatoren am humanen Rezeptor sind, nur eine schlechte oder keine Affinität zum Ratten-Rezeptor aufweisen. Dies erschwert die tierpharmakologischen Untersuchungen beträchtlich, da viele Untersuchungen normalerweise an der Ratte durchgeführt werden. Wenn jedoch keine Wirksamkeit am Ratten-Rezeptor vorhanden ist, können weder Wirkung noch Nebenwirkung an der Ratte untersucht werden. Dies hat bereits dazu geführt, dass transgene Tiere mit humanen B1-Rezeptoren für tierpharmakologische Untersuchungen erzeugt wurden (Hess et

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

al., Biol. Chem 2006; 387(2):195-201). Die Arbeit mit transgenen Tieren ist jedoch teurer als die Arbeit mit den unveränderten Tieren.

In den Patentanmeldung WO 2008/040492 und WO 2008/046573 werden Verbindungen beschrieben, die in *in-vitro*-Assays sowohl am humanen B1-Rezeptor als auch am B1-Rezeptor der Ratte antagonistische Wirkung zeigen.

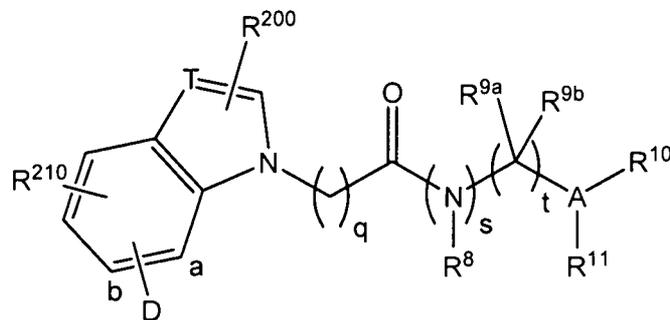
In den Patentanmeldungen WO 2007/140383 und WO 2007/101007 werden Verbindungen beschrieben, die in *in-vitro*-Assays eine antagonistische Wirkung am Makak-B1-Rezeptor aufweisen. Experimentelle Daten zur Aktivität am humanen B1-Rezeptor oder dem B1-Rezeptor der Ratte sind nicht offenbart.

Es besteht weiterhin der Bedarf an neuen B1R-Modulatoren, wobei B1R-Modulatoren, die sowohl an den Ratten-Rezeptor als auch an den humanen Rezeptor binden, besondere Vorteile bieten.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmakologische Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen, vorzugsweise in Arzneimitteln zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch B1R-Rezeptoren vermittelt werden.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindungen gelöst.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Indol-Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

worin

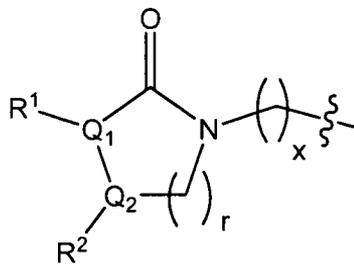
T für CH oder N steht;

q = 1, 2 oder 3 ist;

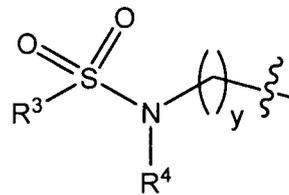
s = 0 oder 1 ist;

t = 0, 1, 2 oder 3 ist;

D in Position a oder b an das Indol-Gerüst gebunden ist und für einen der folgenden Reste D1 oder D2 steht



D1



D2;

x und y, unabhängig voneinander, jeweils für 0 oder 1 stehen;

r für 1, 2 oder 3 steht;

Q₁ und Q₂ unabhängig voneinander für C, CH oder N stehen;

R¹ und R² zusammen mit der sie verbindenden Gruppe –Q₁-Q₂- einen Cyclus bilden, der an einem oder mehreren seiner Kohlenstoff-Ringglieder mit einem oder mehreren, beispielsweise 2 oder 3, Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, OCF₃, SH, SCF₃, Aryl und Heteroaryl substituiert und/oder mit wenigstens einem Aryl oder Heteroaryl anelliert sein kann, worin der Cyclus gesättigt, einfach oder mehrfach, beispielsweise 2-fach, ungesättigt oder aromatisch ist, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist, ggf. ein oder mehr, beispielsweise 2 oder 3, Heteroatome oder Heteroatomgruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, NR⁵⁰, O, S, S=O und S(=O)₂ enthalten kann; wobei der Rest R⁵⁰ H, C₁₋₆-Alkyl, -C(=O)-R⁵¹, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, und R^{51} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

R^3 für Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Aryl oder Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl jeweils mit einem 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cyclus anelliert sein können, wobei der Cyclus jeweils gesättigt oder einfach oder mehrfach, beispielsweise 2-fach, ungesättigt, nicht aber aromatisch ist und jeweils an einem oder mehreren seiner Kohlenstoff-Ringglieder mit einem oder mehreren Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$, C_{1-6} -Alkyl und $O-C_{1-6}$ -Alkyl substituiert sein kann und ggf. ein oder mehr, beispielsweise 2 oder 3, Heteroatome oder Heteroatomgruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, NR^{50a} , O, S, $S=O$ und $S(=O)_2$ enthalten kann, wobei R^{50a} H, C_{1-6} -Alkyl, $-C(=O)-R^{51a}$, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, und R^{51a} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

R^4 für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht;

R^{200} für 0 bis 2 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, $O-C_{1-6}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, Aryl und Heteroaryl und/oder zwei benachbarte Substituenten R^{200} ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

R^{210} für 0 bis 3 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, $O-C_{1-6}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, Aryl und Heteroaryl;

R^8 für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht;

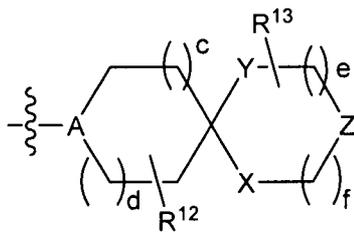
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{9a} und R^{9b} jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten;

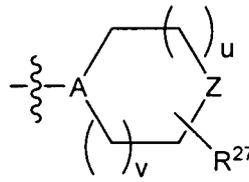
A für N oder CH steht;

mit der Maßgabe, dass wenn s für 1 und t für 0 steht, A für CH steht; und
mit der Maßgabe, dass wenn s und t jeweils für 0 stehen, A für N steht;

die Reste R^{10} und R^{11} unter Einschluss von A eine spirocyclische oder cyclische Gruppe gemäß einer der allgemeinen Formeln (II) oder (III) darstellen,



(II)



(III)

wobei

c, d, e, f, u und v jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten;

R^{12} , R^{13} und R^{27} jeweils unabhängig voneinander für 0 bis 4 Substituenten stehen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, OH, =O, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenem C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl;

und/oder jeweils zwei der 0-4 Substituenten R^{27} zusammen eine C_{1-3} -Alkylenbrücke darstellen, so dass der in der allgemeinen Formel (III) dargestellte Cyclus eine bicyclisch verbrückte Form annimmt;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

und/oder zwei benachbarte der 0-4 Substituenten R^{13} ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

und/oder zwei benachbarte der 0-4 Substituenten R^{27} ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

X für $CR^{14a}R^{14b}$, NR^{15} oder O steht;

Y für $CR^{16a}R^{16b}$, NR^{17} oder O steht;

mit der Maßgabe, dass X nicht NR^{15} bedeutet, wenn Y NR^{17} bedeutet; und

mit der Maßgabe, dass X und Y nicht gleichzeitig O bedeuten;

wobei

R^{14a} , R^{14b} , R^{16a} und R^{16b} jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten, oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen,

und/oder jeweils R^{14a} und R^{14b} gemeinsam für =O und/oder jeweils R^{16a} und R^{16b} gemeinsam für =O stehen können;

R^{15} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten;

Z in der allgemeinen Formel (II) für $CR^{18a}R^{18b}$, NR^{19} oder O steht;

oder

Z in der allgemeinen Formel (II), in dem Fall, dass X für O und f für 0 steht, -
($C(R^{124})-C(R^{125})$)-bedeutet, wobei

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{124} und R^{125} gemeinsam mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen ein ankondensiertes Aryl oder Heteroaryl bilden; oder

Z in der allgemeinen Formel (II), in dem Fall dass X für O und f für 0 steht, $=(\text{N}(\text{C}R^{126}))_f-$ bedeutet, wobei das N-Atom einfach an das O-Atom gebunden ist, und

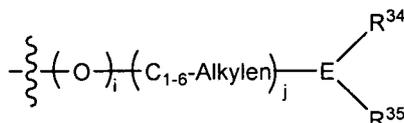
R^{126} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

Z in der allgemeinen Formel (III) für $\text{C}R^{18a}R^{18b}$, $\text{N}R^{19}$, O, S, $\text{S}(=\text{O})$ oder $\text{S}(=\text{O})_2$ steht;

wobei

R^{18a} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

oder R^{18a} für eine Gruppe gemäß der allgemeinen Formel (IV) steht,



(IV)

worin

i und j jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen;

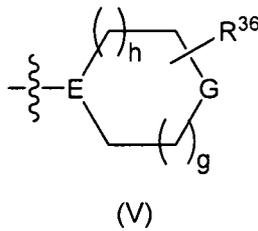
E für N oder CH steht, mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht,

R^{34} und R^{35} jeweils unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeuten;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

oder R^{34} und R^{35} unter Einschluss von E ein 5- oder 6-gliedriges Aryl oder Heteroaryl bilden;

oder R^{34} und R^{35} unter Einschluss von E einen gesättigten Heterocyclus gemäß der allgemeinen Formel (V) bilden,



wobei

h und g unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten;

G für $CR^{37a}R^{37b}$, NR^{38} , O, S, S=O oder $S(=O)_2$ steht, mit der Maßgabe, dass wenn E für CH steht, G nicht für $CR^{37a}R^{37b}$ steht;

R^{36} für 0 bis 4 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenem C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl;

und/oder zwei benachbarte Substituenten R^{36} zusammen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl darstellen;

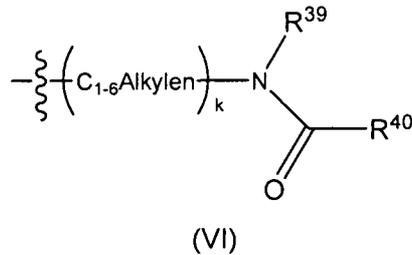
R^{37a} und R^{37b} jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten, oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen;

R^{38} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeutet;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{18b} für H, OH, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, O-(C_{3-8} -Cycloalkyl), (C_{1-6} -Alkylen)-O- C_{1-6} -Alkyl, (C_{1-6} -Alkylen)-O-(C_{3-8} -Cycloalkyl), Aryl, Heteroaryl, O-Aryl oder O-Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Aryl, O-Aryl, Heteroaryl oder O-Heteroaryl bedeutet;

oder R^{18b} für eine Gruppe gemäß der allgemeinen Formel (VI) steht,



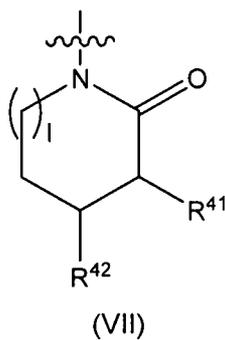
worin

k für 0 oder 1 steht;

R^{39} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

R^{40} für C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet; oder

R^{39} und R^{40} gemeinsam mit der sie verbindenden N-C(=O)-Gruppe einen Ring gemäß der allgemeinen Formel (VII) bilden,



GRA3454-WO
22. Dezember 2009

worin

l für 0, 1 oder 2 steht;
und R⁴¹ und R⁴² gemeinsam mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

R¹⁹ für H; oder (P)_z-R²² steht,

worin

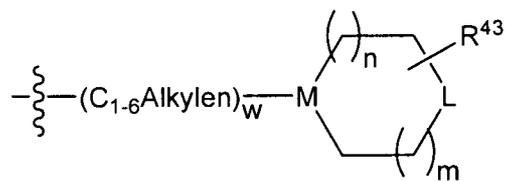
z für 0 oder 1 steht;

P für (C=O), S(=O)₂ oder C(=O)-N(R²⁴) steht, wobei das N-Atom in der Gruppe C(=O)-N(R²⁴) mit R²² verknüpft ist, wobei

R²⁴ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder für ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl steht;

R²² für C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Aryl oder Heteroaryl bedeutet; oder

R²² für eine Gruppe gemäß der allgemeinen Formel (VIII) steht, worin



n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 0, 1 oder 2 steht;

w für 0 oder 1 steht,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

M für CH oder N steht;

mit der Maßgabe, dass wenn P für C(=O)-NR²⁴ und w für 0 steht, M für CH steht; und

mit der Maßgabe, dass wenn z und w gleichzeitig für 0 stehen, M für CH steht;

L für CR^{44a}R^{44b}, NR⁴⁵, O, S, S=O oder S(=O)₂ steht;

R⁴³ für 0 bis 4 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, OH, =O, C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenem C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl;

und/oder zwei benachbarte der 0-4 Reste R⁴³ zusammen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl darstellen;

R^{44a} und R^{44b} jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder ein über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten;

oder R^{44a} und R^{44b} gemeinsam für =O stehen können;

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;

wobei die oben genannten Reste C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkylen, C₁₋₆-Alkylen, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können und die oben angegebenen Reste C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkylen und C₁₋₆-Alkylen jeweils verzweigt oder unverzweigt sein können;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

ggf. in Form eines einzelnen Enantiomers oder eines einzelnen Diastereomers, des Razemats, der Enantiomere, der Diastereomere, Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, sowie jeweils in Form ihrer Basen und/ oder physiologisch verträglichen Salze.

In der oben verwendeten, allgemeinen Formel (IV) sollen die zwischen E und den Resten R³⁴ und R³⁵ gezeigten Bindungen nicht ausschließlich als Einfachbindungen verstanden werden, sondern können auch Teil eines aromatischen Systems sein.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung steht der Begriff "Halogen" vorzugsweise für die Reste F, Cl, Br und I, insbesondere für die Reste F und Cl.

Der Ausdruck "C₁₋₆-Alkyl" umfasst im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die verzweigt- oder geradkettig (unverzweigt) sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, beispielsweise 2-, 3-, 4- oder 5-fach, mit gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können. Vorzugsweise können die Alkylreste ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl und Hexyl. Besonders bevorzugte Alkylreste können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl und tert-Butyl.

Im Sinne dieser Erfindung bedeutet der Ausdruck "C₃₋₈-Cycloalkyl" cyclische gesättigte Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, die unsubstituiert oder an einem oder mehreren Ringgliedern einfach oder mehrfach, beispielsweise mit 2, 3, 4 oder 5, gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können. Vorzugsweise kann C₃₋₈-Cycloalkyl ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Phenyle und Naphthyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

oder mehrfach, beispielsweise 2-, 3-, 4- oder 5-fach, substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise kann Aryl ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, welche jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, beispielsweise mit 2, 3, 4 oder 5 Resten, substituiert sein können.

Der Ausdruck "Heteroaryl" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen zyklischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sein können und das Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, beispielsweise 2-, 3-, 4- oder 5-fach, mit gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein kann. Die Substituenten können in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls gebunden sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polyzyklischen, insbesondere eines mono-, bi- oder trizyklischen Systems sein, das dann insgesamt mehr als 7-gliedrig sein kann, vorzugsweise bis zu 14-gliedrig. Bevorzugte Heteroatome sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S. Vorzugsweise kann der Heteroarylrest ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Benzooxazolyl, Benzooxadiazolyl, Imidazothiazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothienyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Triazol, Tetrazol, Isoxazolyl, Pyridinyl (Pyridyl), Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyinl, Chinoxalinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl und Oxadiazolyl, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Thienyl (Thiophenyl), Pyridinyl (Pyridyl), Pyrimidinyl, Thiazolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Chinazolinyinl, Chinolinyl und Isochinolinyl, wobei die Bindung an die allgemeinen Struktur (I) über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugt kann der Heteroarylrest ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Thienyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyridinyl und Pyrimidinyl.

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Der Ausdruck "C₁₋₃-Alkylengruppe" bzw. "C₁₋₆-Alkylengruppe" umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindung acyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1, 2 oder 3, bzw. mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die verzweigt- oder geradkettig (unverzweigt) sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, beispielsweise 2-, 3-, 4- oder 5-fach, mit gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können und die einen entsprechenden Rest mit der übergeordneten allgemeinen Struktur verknüpfen. Vorzugsweise können die Alkylengruppen ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂- und -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-. Besonders bevorzugt können die Alkylengruppen ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus -CH₂-, -CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-.

Der Ausdruck „-(O)_{0/1}-C₁₋₆-Alkylengruppe“ umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindung neben den oben beschriebenen C₁₋₆-Alkylengruppen zusätzlich solche Gruppen in denen diese Gruppen über ein Sauerstoffatom mit der übergeordneten Struktur verknüpft sind.

Der Ausdruck "über eine C₁₋₃-Alkylengruppe, eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Aryl oder Heteroaryl" bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, dass die C₁₋₃-Alkylengruppen, C₁₋₆-Alkylengruppen sowie Aryl bzw. Heteroaryl die oben definierten Bedeutungen haben und das Aryl bzw. Heteroaryl über eine C₁₋₃-Alkylengruppe bzw. C₁₋₆-Alkylengruppe an die übergeordnete allgemeine Struktur gebunden ist. Beispielhaft seien genannt Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl.

Der Ausdruck "über eine C₁₋₃-Alkylengruppe oder C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl" bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, dass die C₁₋₃-Alkylengruppe, C₁₋₆-Alkylengruppe und C₃₋₈-Cycloalkyl die oben definierten

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Bedeutungen haben und C₃₋₈-Cycloalkyl über eine C₁₋₃-Alkylengruppe oder C₁₋₆-Alkylengruppe an die übergeordnete allgemeine Struktur gebunden ist.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkylen" und „Cycloalkyl“ versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkylen-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkylen-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkylen-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und Pyridinyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, beispielsweise zweifach oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von CH(Cl)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgen, wie beispielsweise im Falle von CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Insbesondere soll hier darunter die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffreste durch F, Cl, NH₂, OH, Phenyl, O-CF₃ oder O-C₁₋₆-Alkyl, insbesondere Methoxy verstanden werden.

In Bezug auf "Aryl" und "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "substituiert" die ein- oder mehrfache, beispielsweise 2-, 3-, 4- oder 5-fache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des entsprechenden Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkylen-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkylen-OH)₂, NH-Aryl¹, N(Aryl¹)₂, N(C₁₋₆-Alkyl)Aryl¹, Pyrrolinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azetidiny, Piperidinyl, Thiazolinyl, Azepanyl, Diazepanyl, (C₁₋₃-Alkylen)-Azetidiny, (C₁₋₃-Alkylen)-Pyrrolinyl, (C₁₋₃-Alkylen)-Piperidinyl, (C₁₋₃-Alkylen)-Morpholinyl, (C₁₋₃-Alkylen)-Piperazinyl, (C₁₋₃-Alkylen)-Thiazolinyl, (C₁₋₃-Alkylen)-Azepanyl, (C₁₋₃-Alkylen)-Diazepanyl, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, NHSO₂C₁₋₆-Alkyl, NHCOC₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CH₂SO₂-Phenyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, OCF₃, CF₃, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-C(CH₃)₂-CH₂-, unsubstituiertes C₁₋₆-Alkyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Benzyloxy, Phenoxy, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, -C₁₋₃-Alkylen-Aryl¹, Benzyl, Thienyl, Furyl, wobei Aryl¹ für Phenyl, Thiazolyl, Thienyl oder Pyridinyl steht, an einem oder verschiedenen Atomen, wobei die vorstehend genannten Substituenten – sofern nicht anders

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

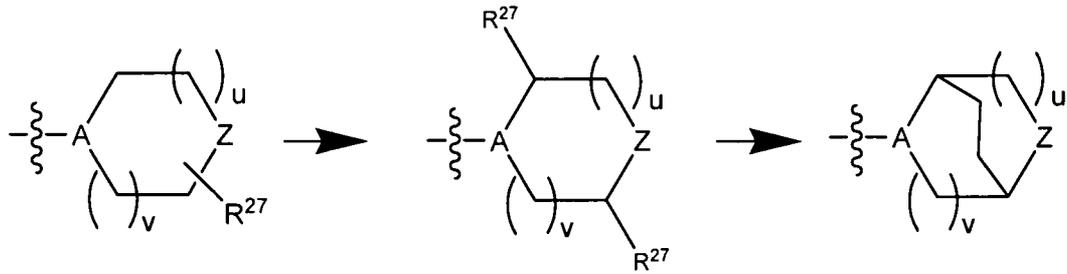
angegeben - ggf. ihrerseits mit den genannten Substituenten substituiert sein können. Die Mehrfachsubstitution von Aryl und Heteroaryl kann mit gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgen. Bevorzugte Substituenten für Aryl und Heteroaryl können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus $-O-C_{1-3}$ -Alkyl, unsubstituiertem C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , OCF_3 , OH, SH, $-CH_2$ -Azetidinyl, $-CH_2$ -Pyrrolidinyl, $-CH_2$ -Piperidinyl, $-CH_2$ -Piperazinyl, $-CH_2$ -Morpholinyl, Phenyl, Naphthyl, Thiazolyl, Thienyl und Pyridinyl, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CN, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , und $-CH_2$ -Azetidinyl.

In den chemischen Strukturformeln, die zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen hier verwendet werden, wird zur Beschreibung eines oder mehrerer

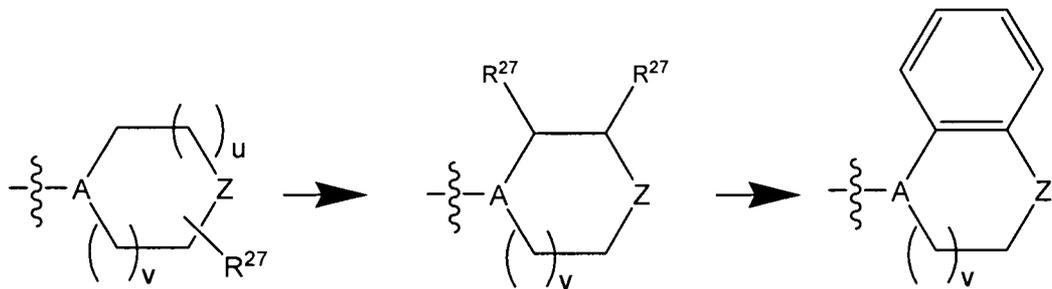
Substitutionsmuster auch das Symbol „ R^a “ verwendet, wobei diese Gruppe im Gegensatz zur Darstellung einer Bindung an ein bestimmtes Atom nicht an ein bestimmtes Atom innerhalb der chemischen Strukturformel gebunden ist (R^a steht hier beispielhaft für einen Substituenten R mit einer durch die Variable „a“ dargestellten Nummerierung).

Dies sei beispielhaft anhand der Gruppe „ R^{27} “ aus der oben gezeigten allgemeinen Formel (III) erläutert: Die Definition für R^{27} besagt, dass R^{27} für 0 bis 4 Substituenten stehen kann. R^{27} kann also abwesend sein oder es können 1, 2, 3 oder 4 der C-gebundenen Wasserstoffatome innerhalb der durch die allgemeine Formel (III) dargestellten Teilstruktur durch einen in der Definition für den Rest R^{27} vorgesehenen Substituenten ersetzt sein, wobei die jeweiligen Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sein können, also auch unterschiedliche Bedeutungen haben können, und C-gebundene Wasserstoffatome an einem oder mehreren C-Atomen ersetzen können. Wie in der Definition von R^{27} erläutert, können auch jeweils zwei der Substituenten R^{27} zusammen eine C_{1-3} -Alkylbrücke oder ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl (auch ankondensiertes Aryl oder Heteroaryl oder anellierte/ankondensierte Aryl- oder Heteroarylgruppe genannt) darstellen, so dass R^{27} in der allgemeinen Formel (III) auch die nachfolgend beispielhaft gezeigten Bedeutungen hat, in denen R^{27} für zwei Substituenten an jeweils unterschiedlichen C-Atomen steht und im zweiten Beispiel die Variable u für 1 steht:

GRA3454-WO
22. Dezember 2009



oder



Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet das in Formeln verwendete Symbol



eine Verknüpfung eines entsprechenden Restes an die jeweilige übergeordnete allgemeine Struktur.

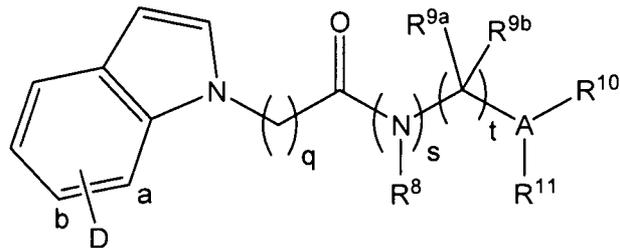
Der Fachmann versteht, dass gleiche Reste, die zur Definition unterschiedlicher Substituenten verwendet werden, jeweils unabhängig voneinander sind.

Unter dem Begriff "physiologisch verträgliches Salz" versteht man im Sinne dieser Erfindung vorzugsweise Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung am Menschen und/ oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für geeignete Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoesäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoesäure, α-Liponsäure, Acetylglycin,

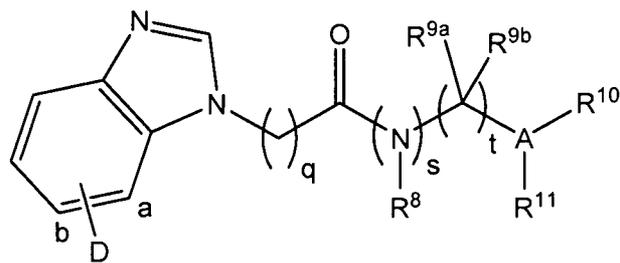
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Hippursäure, Phosphorsäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt sind die Salze der Salzsäure (Hydrochloride) sowie der Zitronensäure (Citrate).

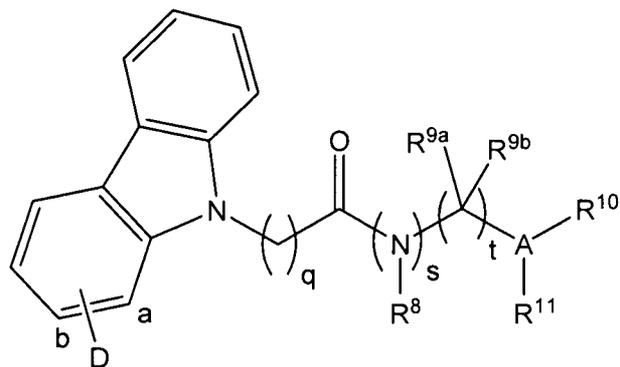
In bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) sind T, R²⁰⁰ und R²¹⁰ so gewählt, dass die allgemeine Formel I eine der allgemeinen Formeln (Ia), (Ib) oder (Ic)



(Ia)



(Ib)

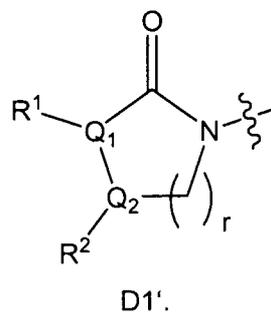


(Ic)

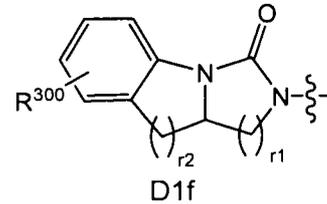
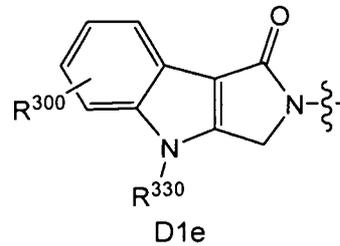
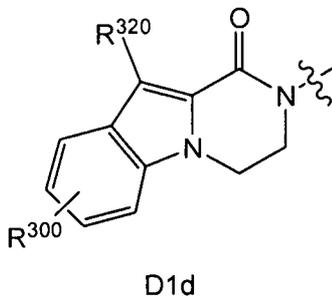
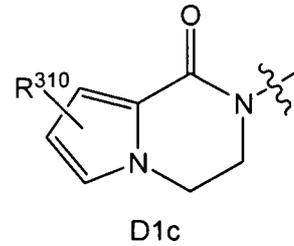
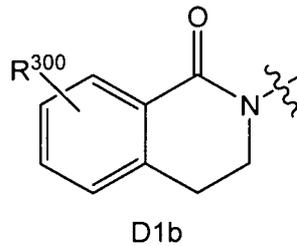
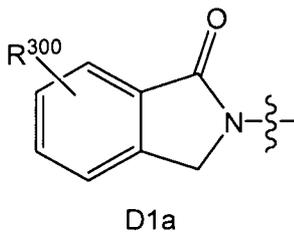
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

annimmt, wobei die jeweiligen Reste, Variablen und Indices die hierin im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Verbindungen und deren bevorzugten Ausführungsformen beschriebenen Bedeutungen haben. Insbesondere kann die allgemeine Formel (I) die allgemeine Formel (Ia) annehmen.

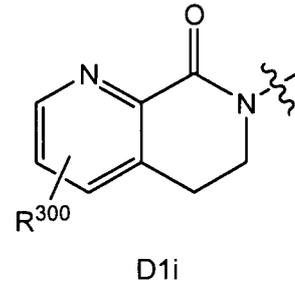
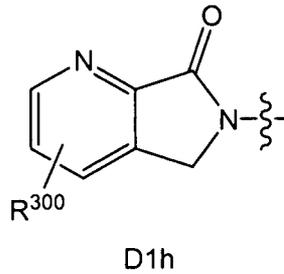
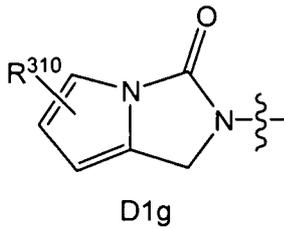
In ebenfalls bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen steht x für 0, so das der Rest D1 die folgende Form D1' annimmt:



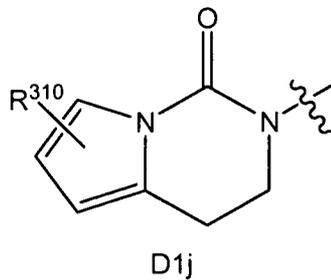
In weiterhin bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen steht D für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



GRA3454-WO
22. Dezember 2009



und



worin

R^{300} für 0, 1, 2, 3 oder 4 Substituenten steht, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$, C_{1-4} -Alkyl und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

R^{310} für 0, 1, 2 oder 3 Substituenten steht, die unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$, C_{1-4} -Alkyl und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

R^{320} für einen Substituenten steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$ und C_{1-4} -Alkyl;

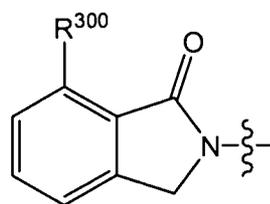
R^{330} für einen Substituenten steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C_{1-4} -Alkyl, Aryl, $-CH_2$ -Aryl und Heteroaryl;

r1 für 1 oder 2 steht und

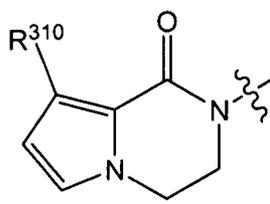
r2 für 1 oder 2 steht.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

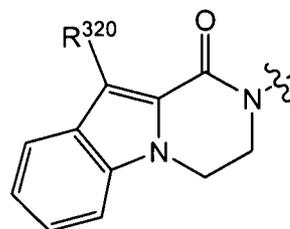
In ebenfalls bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen steht D für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



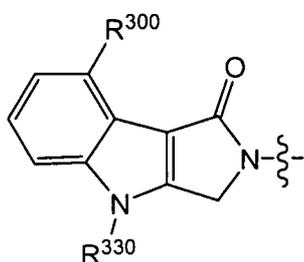
D1a1



D1c1

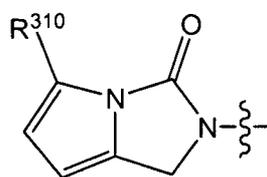


D1d1



D1e1

und



D1g1

worin

R^{300} für einen Substituenten steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$, C_{1-4} -Alkyl und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

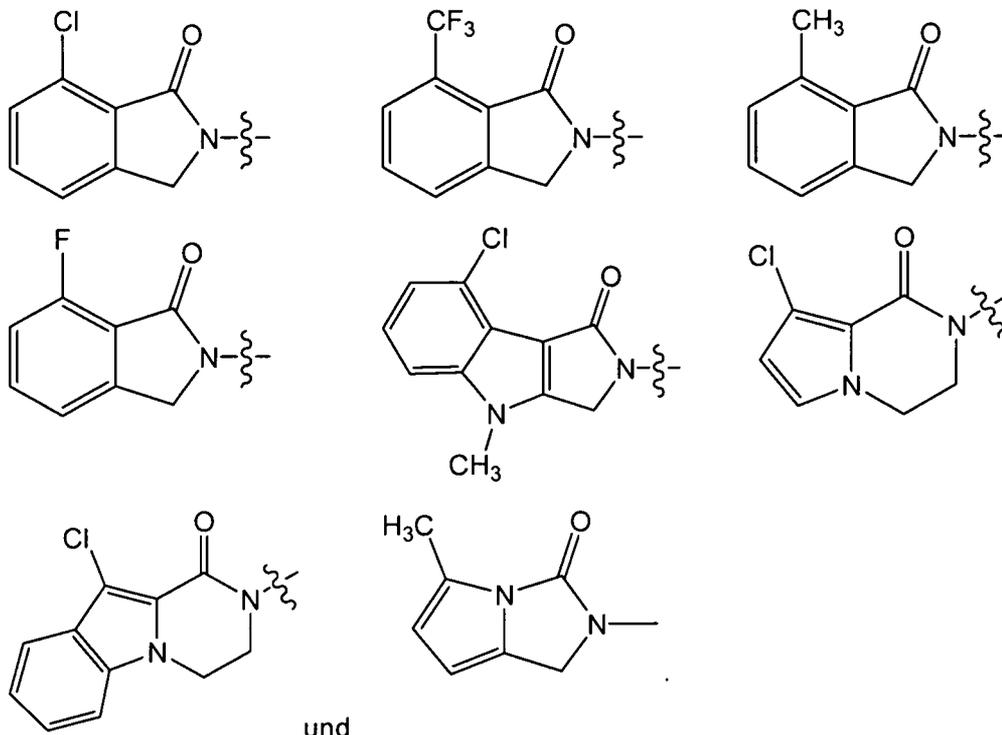
R^{310} für einen Substituenten steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$, C_{1-4} -Alkyl und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

R^{320} für einen Substituenten steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$ und C_{1-4} -Alkyl und

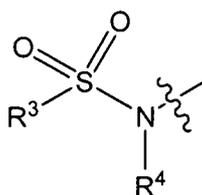
R^{330} für einen Substituenten steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, C_{1-4} -Alkyl, Aryl, $-CH_2$ -Aryl und Heteroaryl.

In weiterhin bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen steht D für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

GRA3454-WO
22. Dezember 2009



In ebenfalls bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen steht y für 0, so das der Rest D2 die folgende Form D2' annimmt:



D2'.

R³ steht in den erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl, Chromanyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Benzothieryl); Benzooxazolyl, Benzooxadiazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Imidazothiazolyl, Carbazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl (Dibenzothieryl) oder für ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes Phenyl oder Naphthyl, besonders bevorzugt für Phenyl, Naphthyl, Chromanyl, Benzothiophenyl (Benzothieryl), Benzooxadiazolyl, Thienyl, Pyridinyl,

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Imidazothiazolyl, Dibenzofuranyl oder für ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, Naphthyl, Chromanyl, Benzothiophenyl (Benzothieryl) oder für ein über eine C₁ oder 2-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, wobei die vorstehend genannten Aryl oder Heteroaryl-Reste jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden, substituiert sind, wobei die Substituenten unabhängig voneinander insbesondere ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus –O-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, Phenyl, Phenoxy, Naphthyl, Furyl, Thienyl und Pyridinyl und wobei die vorstehend genannten Alkylengruppen jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden, substituiert sind, wobei die Substituenten unabhängig voneinander insbesondere ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus –O-C₁₋₃-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, Phenyl, Phenoxy, Naphthyl, Furyl, Thienyl und Pyridinyl.

Der Rest R³ kann insbesondere für Phenyl oder Naphthyl stehen, wobei das Phenyl oder Naphthyl unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, beispielsweise 2-, 3-, 4- oder 5-fach, mit gleichen oder verschiedenen Resten ausgewählt aus Methyl, Methoxy, CF₃, OCF₃, F und Cl substituiert ist.

In ebenfalls bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen ist der Rest R³ ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl, 4-Methoxy-2,3,5-trimethylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 1,3-Dichlor-5-trifluormethylphenyl, 2-Chlor-6-(trifluormethyl)phenyl, 2,6-Dichlor-4-methoxyphenyl, 2,6-Dichlor-4-trifluormethyl, 2-Methylnaphthyl, 2-Chlornaphthyl, 2-Fluornaphthyl, 2-Chlor-4-(trifluormethoxy)phenyl, 4-Chlor-2,5-dimethylphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl.

Insbesondere kann der Rest R³ für 4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl, 4-Chlor-2,5-dimethylphenyl, 1-Naphthyl oder 2-(Trifluormethyl)phenyl stehen.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Der Rest R^4 kann in den erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere für einen Substituenten stehen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl und Cyclopropyl. Besonders bevorzugt steht der Rest R^4 für H.

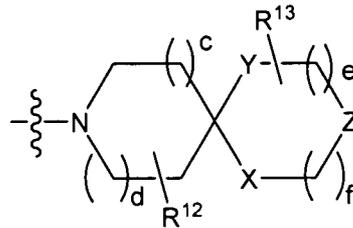
In ebenfalls bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen steht q für 1 oder 2.

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, in denen R^8 für H; C_{1-6} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl oder tert-Butyl; Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, $-CH_2CF_3$, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, oder über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert, steht. Insbesondere kann R^8 für H, Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Cyclopropyl stehen.

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, in denen R^{9a} und R^{9b} jeweils unabhängig voneinander für H; F; Methyl; Ethyl, iso-Propyl, CF_3 , Methoxy; Cyclopropyl; Phenyl; Benzyl, Phenylethyl, C_{1-3} -Alkylen-Cyclopropyl, C_{1-3} -Alkylen-Cyclobutyl, C_{1-3} -Alkylen-Cyclopentyl, C_{1-3} -Alkylen-Cyclohexyl oder C_{1-3} -Alkylen- CF_3 , jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert, stehen. Insbesondere stehen R^{9a} und R^{9b} jeweils für H.

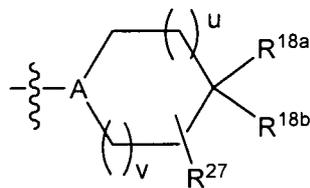
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, in denen die oben beschriebene allgemeine Formel (II) die folgende Teilstruktur (IIa) annimmt:

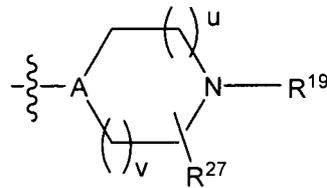


(IIa).

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, in denen die oben beschriebene allgemeine Formel (III) eine der folgenden Teilstrukturen (IIIa) oder (IIIb) annimmt:

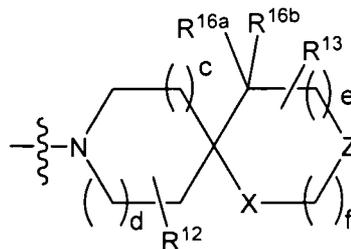


(IIIa)



(IIIb).

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, in denen die Teilstruktur gemäß der oben gezeigten Formel (IIa) die folgende Teilstruktur (IIb) annimmt:

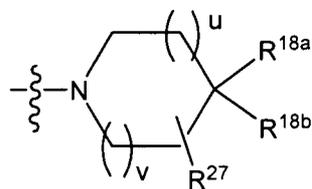


(IIb),

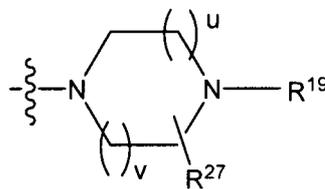
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

wobei in bestimmten Ausführungsformen dieser erfindungsgemäßen Verbindungen R^8 für H oder C_{1-6} -Alkyl stehen kann, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Resten, und R^{9a} und R^{9b} jeweils für H stehen.

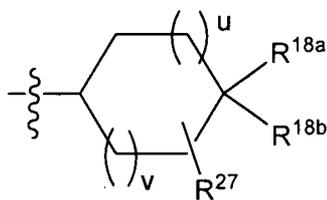
Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche Verbindungen, in denen die Teilstrukturen gemäß den oben gezeigten Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der folgenden Teilstrukturen (IIIc), (IIId), (IIIe) oder (IIIf) annehmen:



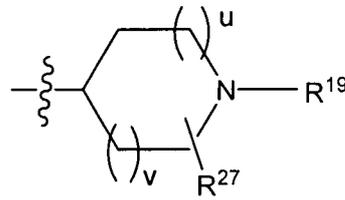
(IIIc)



(IIId)



(IIIe)



(IIIf)

In bestimmten Ausführungsformen dieser erfindungsgemäßen Verbindungen stehen s und t jeweils für 0.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, worin

(a1) die Teilstruktur der Formel (IIa) die Teilstruktur (IIb) annimmt und s und t jeweils für 0 stehen;

oder

(a2) die Teilstrukturen der Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der Teilstrukturen (IIIc) oder (IIId) annehmen und s und t jeweils für 0 stehen;

oder

(a3) die Teilstrukturen der Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der Teilstrukturen (IIIc) oder (IIId) annehmen und zwei der Substituenten R^{27} zusammen eine C_{1-3} -Alkylenbrücke bilden, so dass der in der Teilstruktur (IIIc) oder (IIId) dargestellte Cyclus eine bicyclisch verbrückte Form annimmt, und s und t jeweils für 0 stehen;

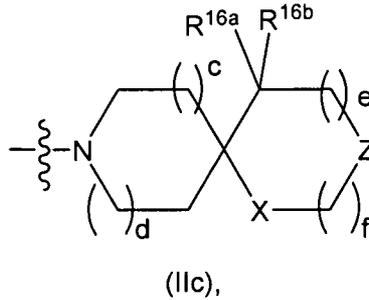
oder

(a4) die Teilstrukturen der Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der Teilstrukturen (IIIc), (IIId), (IIIe) oder (III f) annehmen, s für 1 und t für 0, 1, 2 oder 3 stehen und R^8 für H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht sowie R^{9a} und R^{9b} jeweils unabhängig voneinander für H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl stehen.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, worin

s und t jeweils für 0 stehen und die allgemeine Formel (II) die folgende Teilstruktur (IIc) annimmt



worin

c, d, e und f jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten;

X für $CR^{14a}R^{14b}$, NR^{15} oder O steht,

Z für $CR^{18a}R^{18b}$ oder NR^{19} steht,

oder

Z in dem Fall, dass X für O und f für 0 steht, $=N(CR^{126})-$ bedeutet, wobei das N-Atom einfach an das O-Atom gebunden ist,

R^{126} für H, C_{1-4} -Alkyl oder für ein ggf. über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O-C_{1-4}$ -Alkyl,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

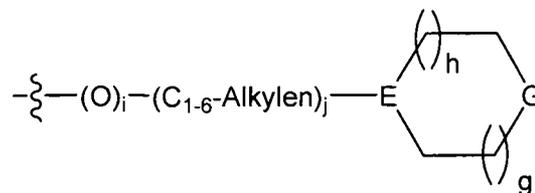
R^{14a} , R^{14b} , R^{16a} und R^{16b} , jeweils unabhängig voneinander für H oder für ein ggf. über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl stehen, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl, und/oder R^{16a} und R^{16b} gemeinsam für =O stehen;

R^{15} für H, C_{1-4} -Alkyl oder für ein ggf. über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl steht, wobei die Substituenten jeweils vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

R^{18a} für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine $-(O)_{0-1}\text{-}C_{1-6}$ -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



(IVa)

steht, worin

- i für 0 oder 1 steht;
j für 0 oder 1 steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

h und g, unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

G für CR^{37a}R^{37b} oder NR³⁸ steht;

wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₄-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

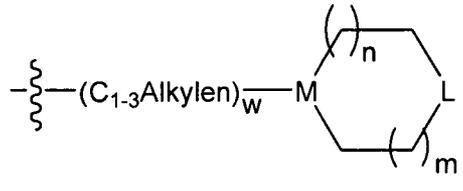
R³⁸ für H; C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{18b} für H, OH, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C₁₋₆-Alkyl-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl,

R¹⁹ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C=O)-C₁₋₆-Alkyl; C₁₋₆-Alkyl-NH(C₁₋₆-Alkyl), C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-Alkyl)₂ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl, oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)



(VIIIa)

steht, worin

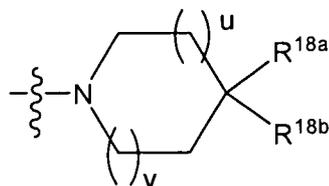
- | | |
|---|--|
| w | für 0 oder 1 steht; |
| n | für 0 oder 1 steht; |
| m | für 0 oder 1 steht; |
| M | für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht, M für CH steht; |
| L | für CR ^{44a} R ^{44b} oder NR ⁴⁵ steht; |

wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen; und

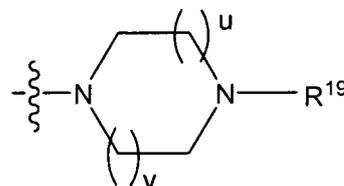
R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht.

Weiterhin bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, worin

s und t jeweils für 0 stehen und die allgemeine Formel (III) eine der Teilstrukturen (IIIc') oder (III d') annimmt,



(IIIc')



(III d')

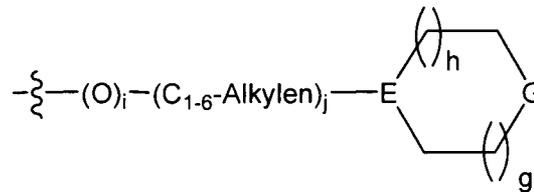
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

worin u und v unabhängig voneinander jeweils für 0, 1 oder 2 stehen,

R^{18a} für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine $-(O)_{0-1}-C_{1-6}$ -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O-C_{1-4}$ -Alkyl,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



(IVa)

steht, worin

i für 0 oder 1 steht;

j für 0 oder 1 steht;

h und g, unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

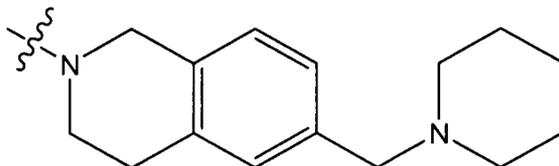
G für $CR^{37a}R^{37b}$ oder NR^{38} steht;

wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C_{1-4} -Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R³⁸ für H; C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht; oder

R^{18a} für den folgenden Rest steht:

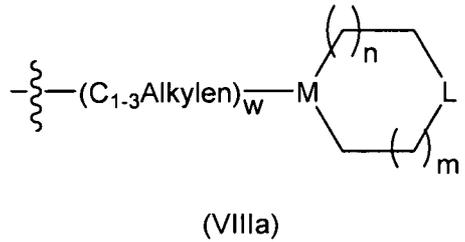


R^{18b} für H, OH, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C₁₋₆-Alkylen-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl,

R¹⁹ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C=O)-C₁₋₆-Alkyl; C₁₋₆-Alkylen-NH(C₁₋₆-Alkyl), C₁₋₆-Alkylen-N(C₁₋₆-Alkyl)₂ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)



steht, worin

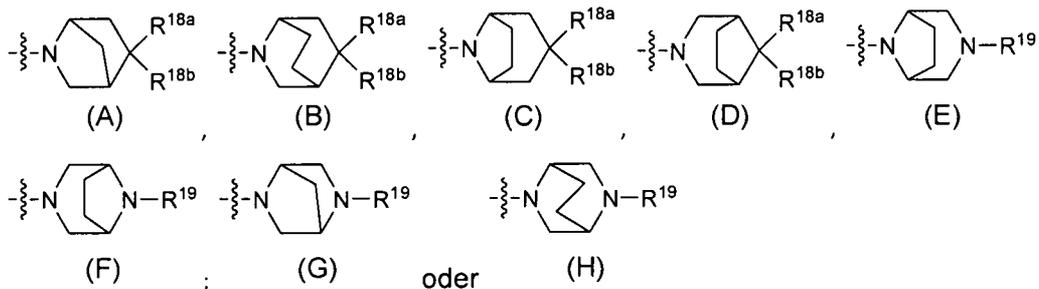
- w für 0 oder 1 steht;
- n für 0 oder 1 steht;
- m für 0 oder 1 steht;
- M für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht, M für CH steht;
- L für CR^{44a}R^{44b} oder NR⁴⁵ steht;

wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen; und

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht.

Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch solche, worin

s und t jeweils für 0 stehen und die allgemeine Formel (III) eine der folgenden Teilstrukturen (A)-(H) annimmt



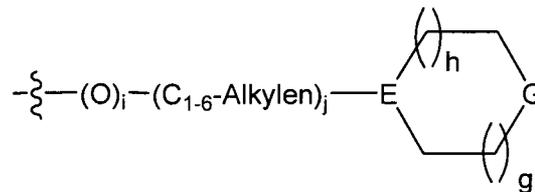
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

und worin

R^{18a} für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine $-(O)_{0-1}-C_{1-6}$ -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O-C_{1-4}$ -Alkyl,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



(IVa)

steht, worin

i für 0 oder 1 steht;

j für 0 oder 1 steht;

h und g, unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

G für $CR^{37a}R^{37b}$ oder NR^{38} steht;

wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C_{1-4} -Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

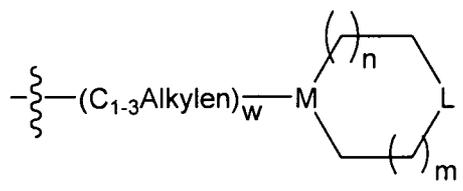
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{38} für H; C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{18b} für H, OH, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C_{1-6} -Alkylen-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

R^{19} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C=O)-C_{1-6}$ -Alkyl; C_{1-6} -Alkylen-NH(C_{1-6} -Alkyl), C_{1-6} -Alkylen-N(C_{1-6} -Alkyl) $_2$ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)



(VIIIa)

steht, worin

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

w	für 0 oder 1 steht;
n	für 0 oder 1 steht;
m	für 0 oder 1 steht;
M	für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht, M für CH steht;
L	für CR ^{44a} R ^{44b} oder NR ⁴⁵ steht;

wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen; und

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht.

Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind ferner solche, worin

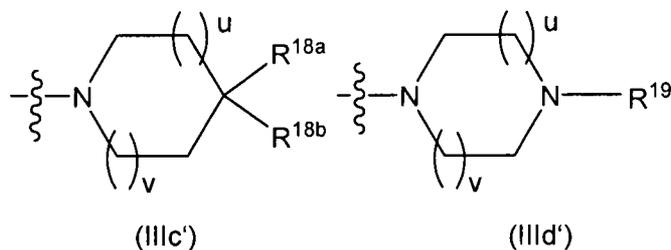
s für 1 steht,

t für 0, 1, 2 oder 3 steht,

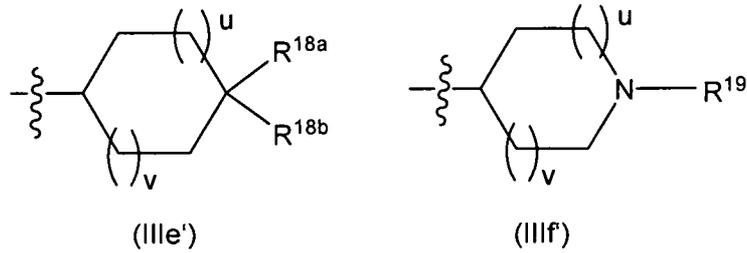
R⁸ für H, C₁₋₄-Alkyl oder C₃₋₆ Cycloalkyl steht

R^{9a} und R^{9b} unabhängig voneinander jeweils für H, C₁₋₄-Alkyl oder C₃₋₆ Cycloalkyl stehen, vorzugsweise beide jeweils für H stehen;

die allgemeine Formel (III) eine der folgenden Teilstrukturen (IIIc'), (III d'), (III e') oder (III f') annimmt.



GRA3454-WO
22. Dezember 2009

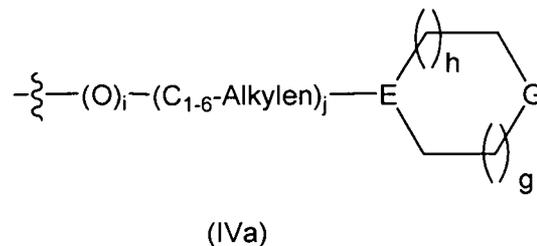


worin u und v jeweils unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 stehen,

R^{18a} für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine $-(O)_{0-1}-C_{1-6}$ -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O-C_{1-4}$ -Alkyl,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



steht, worin

i für 0 oder 1 steht;

j für 0 oder 1 steht;

h und g, unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G für $CR^{37a}R^{37b}$ oder NR^{38} steht;

wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C_{1-4} -Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

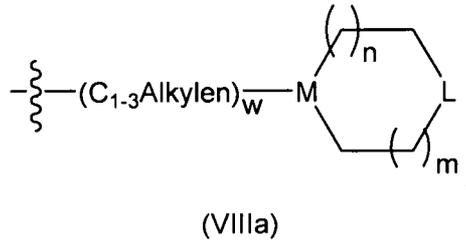
R^{38} für H; C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{18b} für H, OH, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C_{1-6} -Alkylen-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

R^{19} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, -(C=O)- C_{1-6} -Alkyl; C_{1-6} -Alkylen-NH(C_{1-6} -Alkyl), C_{1-6} -Alkylen-N(C_{1-6} -Alkyl)₂ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)



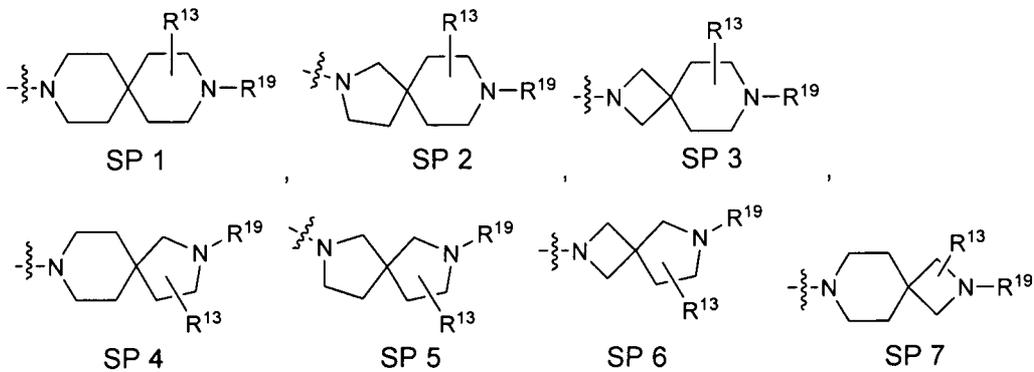
steht, worin

- w für 0 oder 1 steht;
- n für 0 oder 1 steht;
- m für 0 oder 1 steht;
- M für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht, M für CH steht;
- L für CR^{44a}R^{44b} oder NR⁴⁵ steht;

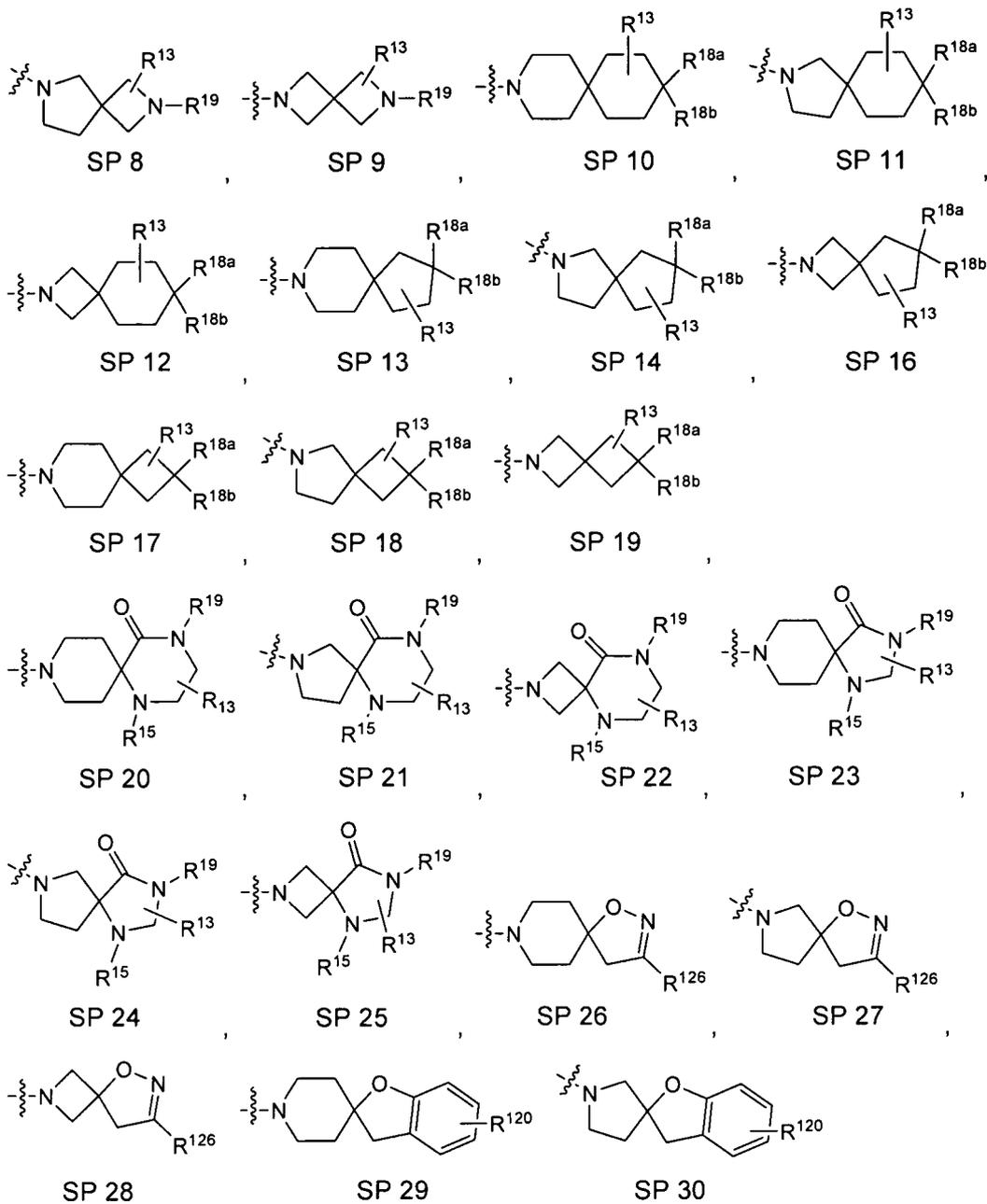
wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen;

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht.

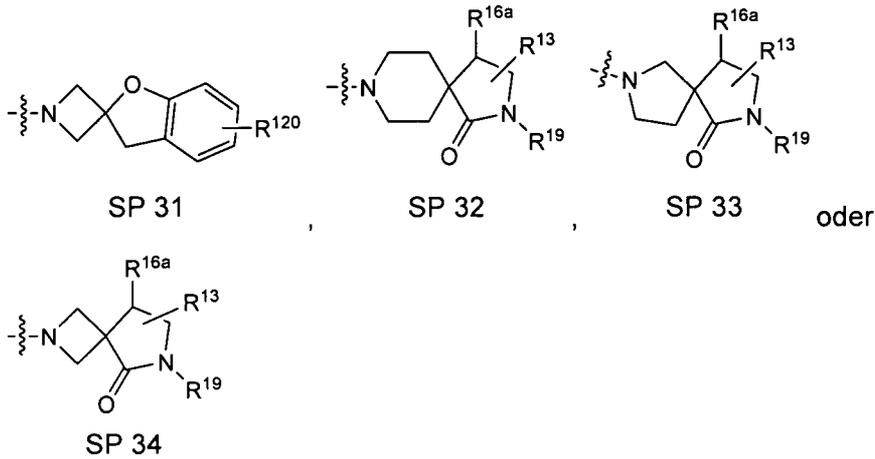
Weitere bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche Verbindungen, in denen die oben gezeigte Teilstruktur gemäß der Formel II eine der folgenden Teilstrukturen SP annimmt:



GRA3454-WO
22. Dezember 2009



GRA3454-WO
22. Dezember 2009



wobei

R^{13} für 1 oder 2 Reste ausgewählt aus H und Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl;

und/oder zwei der Substituenten R^{13} zusammen =O bilden;

und/oder und/oder zwei benachbarte Substituenten R^{13} zusammen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl, insbesondere eine Benzogruppe, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, bilden, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl;

R^{15} für H; C_{1-6} -Alkyl; C_{3-8} -Cycloalkyl oder für unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

R^{16a} für H, C₁₋₆-Alkyl oder für Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

R^{18a} für H; C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂; NH(C₁₋₆-Alkyl), Azetidinyll, Pyrrolidinyll, Piperidinyll, 4-(C₁₋₆Alkyl)-Piperazinyl; Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine -(O)_{0/1}-C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes N(C₁₋₆-Alkyl)₂; NH(C₁₋₆-Alkyl), Azetidinyll, Pyrrolidinyll, Piperidinyll, 4-(C₁₋₆-Alkyl)-Piperazinyl; Phenyl, Imidazolyl, Triazolyl, oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten von C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, Azetidinyll, Pyrrolidinyll, Piperidinyll und 4-(C₁₋₆Alkyl)-Piperazinyl jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, =O, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl und wobei die Substituenten von Phenyl, Imidazolyl, Triazolyl, oder Pyridyl jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

R^{18b} für H; OH; C₁₋₆-Alkyl; Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten oder für über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; steht, wobei die Substituenten von Phenyl und Pyridyl jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

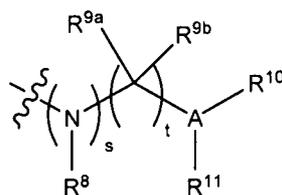
R^{19} für H; C_{1-6} -Alkyl; C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Thiazolyl, oder Triazolyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten oder für über eine C_{1-6} -Alkylengruppe oder (C=O)-Gruppe gebundenes Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten von Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Thiazolyl, und Triazolyl jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl;

R^{120} für H; F; Cl; ; OH; OCH_3 , O- CF_3 , C_{1-6} -Alkyl; CF_3 , Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht, wobei die Substituenten von Phenyl, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl;

R^{126} für H; C_{1-6} -Alkyl; C_{3-6} Cycloalkyl; Phenyl oder Pyridyl; oder für über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-6} -Cycloalkyl, Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten von Phenyl und Pyridyl, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl.

Von den Teilstrukturen SP können die Teilstrukturen SP1, SP2, SP5, SP10, SP23, SP32 und SP26 bevorzugt in den erfindungsgemäßen Verbindungen vorliegen.

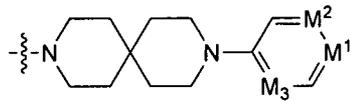
Weitere bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche Verbindungen, in denen in der der oben gezeigten allgemeinen Formel I die nachfolgend gezeigte Teilstruktur (B)



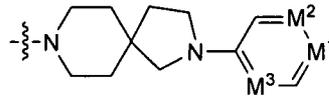
(B)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

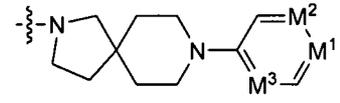
ausgewählt ist aus einer der Teilstrukturen folgenden B.1. bis B.57.



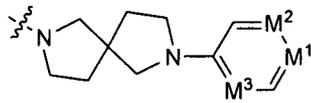
(B.1.)



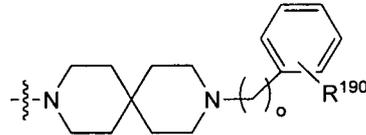
(B.2.)



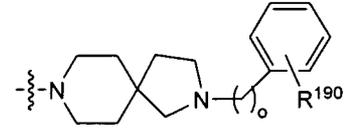
(B.3.)



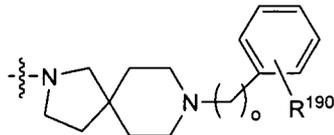
(B.4.)



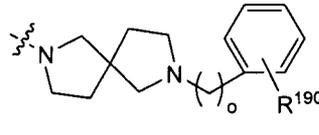
(B.5.)



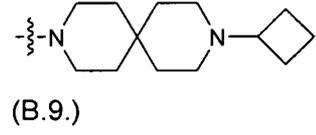
(B.6.)



(B.7.)



(B.8.)



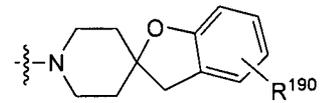
(B.9.)



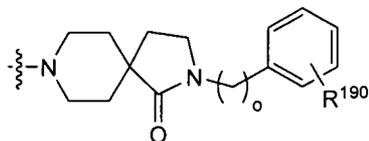
(B.10.)



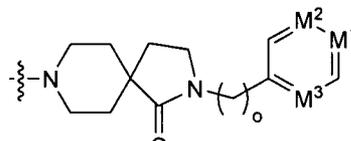
(B.11.)



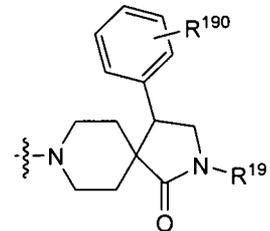
(B.12.)



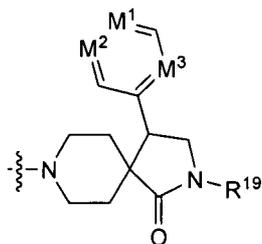
(B.13.)



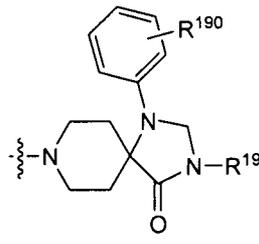
(B.14.)



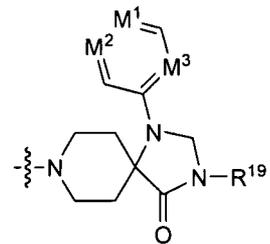
(B.15.)



(B.16.)

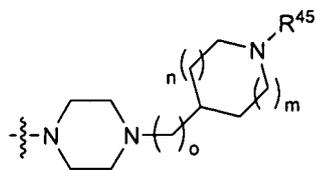


(B.17.)

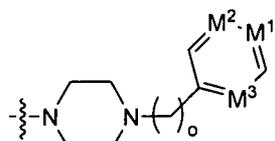


(B.18.)

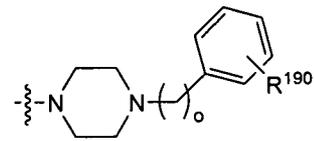
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



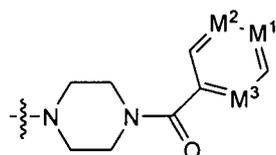
(B.19.)



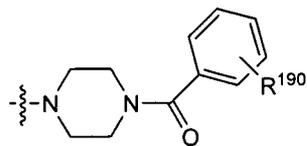
(B.20.)



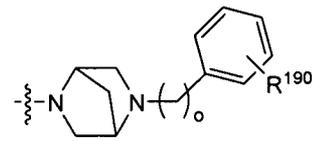
(B.21.)



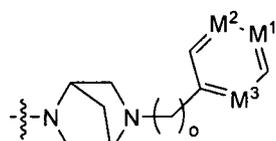
(B.22.)



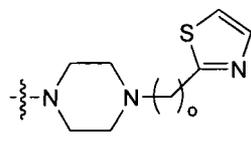
(B.23.)



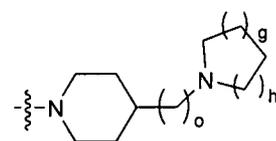
(B.24.)



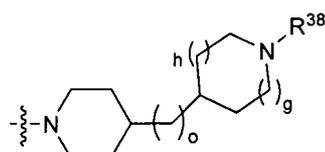
(B.25.)



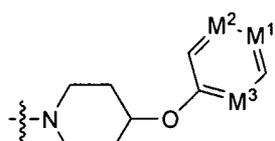
(B.26.)



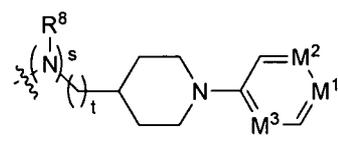
(B.27.)



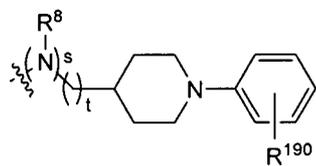
(B.28.)



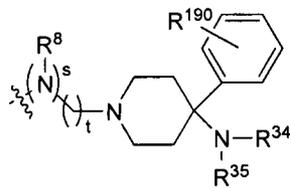
(B.29.)



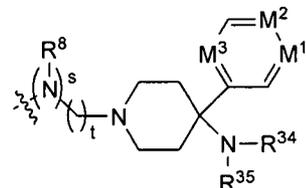
(B.30.)



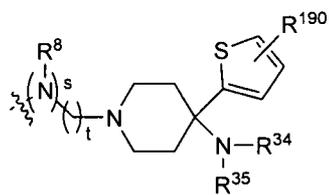
(B.31.)



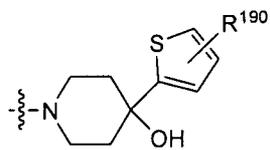
(B.32.)



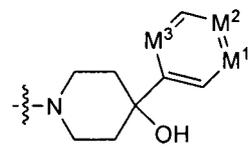
(B.33.)



(B.34.)

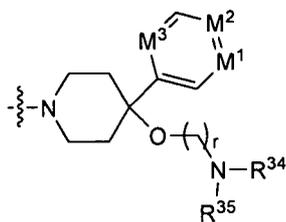


(B.35.)

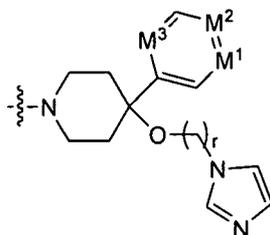


(B.36.)

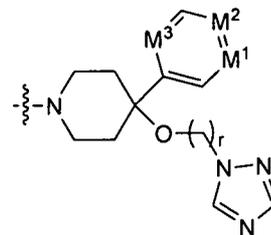
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



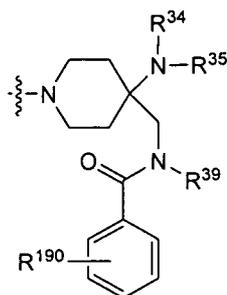
(B.37.)



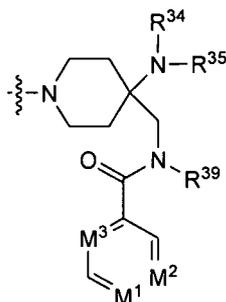
(B.38.)



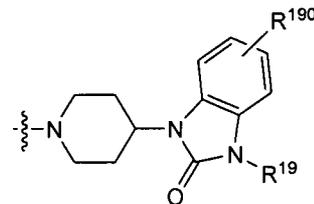
(B.39.)



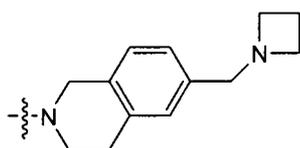
(B.40.)



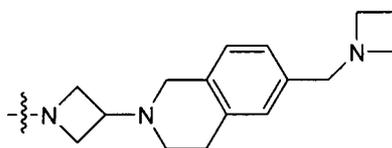
(B.40.)



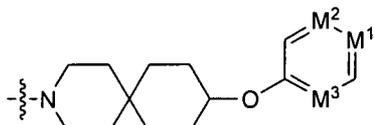
(B.41.)



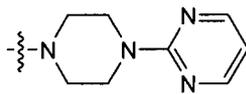
(B.42.) oder



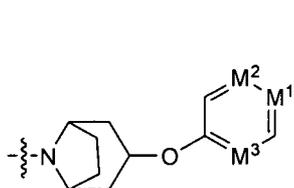
(B.43.)



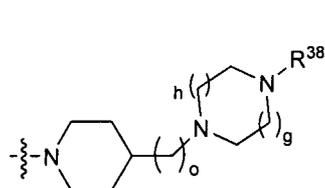
(B.44.)



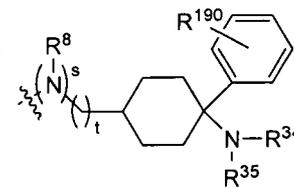
(B.45.)



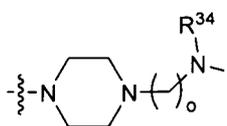
(B.46.)



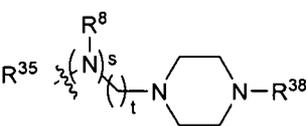
(B.47.)



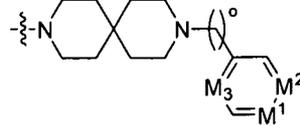
(B.48.)



(B.49.)



(B.50.)



(B.51.)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R¹⁹ für H; C₁₋₆-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl oder tert-Butyl; C₃₋₆-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht;

R³⁴ und R³⁵ vorzugsweise unabhängig voneinander Methyl oder Ethyl sind oder zusammen mit dem sie verbindenden N-Atom eine Azetidiny-, Pyrrolidiny-, Piperidiny-, 4-(C₁₋₆Alkyl)-Piperazinyl-Gruppe bilden, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten;

R³⁸ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R³⁹ für H; C₁₋₆-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl oder tert-Butyl; C₃₋₆-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; und

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht; und

R¹⁹⁰ 0-4 Substituenten darstellt, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus F, Cl, O-CF₃, CF₃ oder CN.

Von den Teilstrukturen B können die Teilstrukturen B.1., B.3., B.4., B.10., B.11., B.44., B.8., B.17., B.15., B.54., B.13., B.19., B.20., B.45., B.21., B.49., B.24., B.25., B.27., B.29., B.47., B.55., B.37., B.36., B.57., B.30., B.32., B.34., B.48. und B.50. bevorzugt in den erfindungsgemäßen Verbindungen vorliegen.

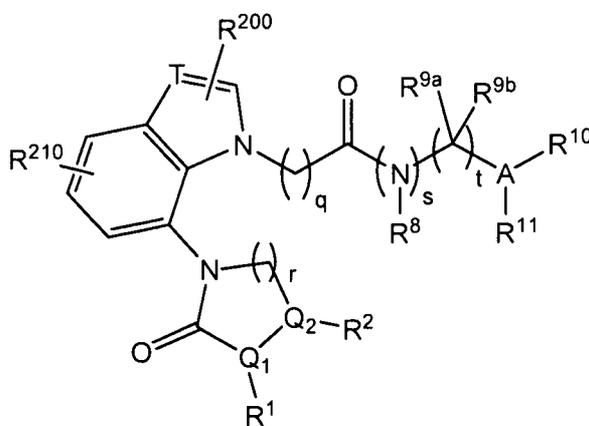
In den Teilstrukturen B.1., B.3., B.4., B.29., B.44., B.54. können bevorzugt M¹ für N sowie M² und M³ jeweils für CH stehen. In der Teilstruktur B.8. können bevorzugt o für 1 und R¹⁹⁰ für H stehen. In der Teilstruktur B.17. kann R¹⁹ bevorzugt für H stehen. In der Teilstruktur B.15. können bevorzugt R¹⁹ für CH₃ und R¹⁹⁰ bevorzugt für F in 4-Position stehen. In der Teilstruktur B.13. können bevorzugt o für 0 oder 1 und R¹⁹⁰ für H oder F in 4-Position stehen. In der Teilstruktur B.30. können bevorzugt R⁸ für H, s für 1, t für 1 oder 2, M¹ für N und M² und M³ jeweils für CH stehen. In der Teilstruktur

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

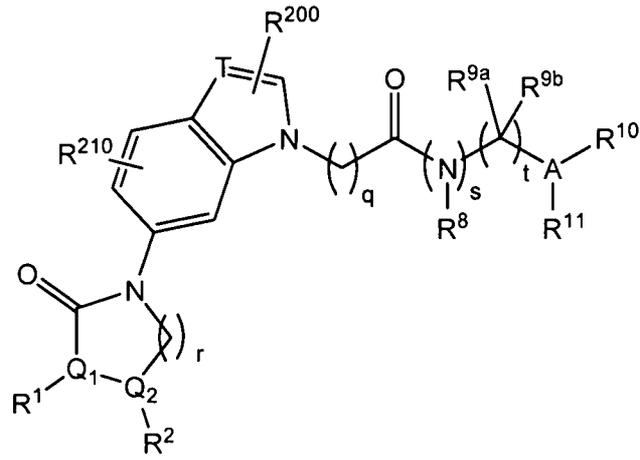
B.32. können bevorzugt R^8 für CH_3 , S für 1, t für 3, R^{34} und R^{35} jeweils für CH_3 und R^{190} für H stehen. In der Teilstruktur B.34. können bevorzugt R^8 für H oder CH_3 , s für 1, t für 2 oder 3, R^{34} und R^{35} jeweils für CH_3 und R^{190} für H stehen. In der Teilstruktur B.48. können bevorzugt R^8 für H, s für 1, t für 0, R^{34} und R^{35} zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom für Azetidinyll und R^{190} für H stehen. In der Teilstruktur B.50. können bevorzugt R^8 für H, s für 1, t für 3 und R^{38} für Ethyl stehen. In der Teilstruktur B.27. können bevorzugt o für 2 sowie g und h jeweils für 1 stehen. In der Teilstruktur B.47. können bevorzugt o für 0, h und g jeweils für 1 und R^{38} für CH_3 stehen. In der Teilstruktur B.37. können bevorzugt M^1 für N, M^2 und M^3 jeweils für CH, r für 2 sowie R^{34} und R^{35} mit dem sie verbindenden Stickstoffatom für Pyrrolidinyll stehen. In den Teilstrukturen B.56. und B.57. können bevorzugt R^{190} für H und R^{34} und R^{35} jeweils für CH_3 stehen. In den Teilstrukturen B.19. können bevorzugt o für 0 oder 1, n und m jeweils für 1 sowie R^{45} für CH_3 stehen. In der Teilstruktur B.21. können bevorzugt o für 0 und R^{190} für F in 4-Position stehen. In der Teilstruktur B.49. können bevorzugt o für 3 und R^{34} und R^{35} jeweils für CH_3 stehen. In der Teilstruktur B.20. können bevorzugt o für 0, M^1 für N und M^2 und M^3 jeweils für CH stehen. In der Teilstruktur B.24. können bevorzugt o für 1 und R^{190} für F in 4-Position stehen. In der Teilstruktur B.25. können bevorzugt o für 1, M^1 für N sowie M^2 und M^3 jeweils für CH stehen.

Weitere Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche, die durch die im Folgenden gezeigten allgemeinen Formeln C1-C14 dargestellt werden:

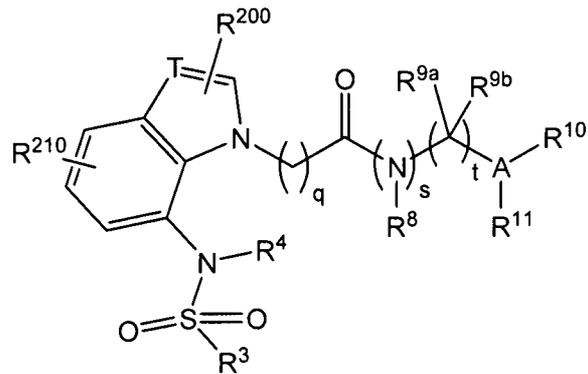


C1

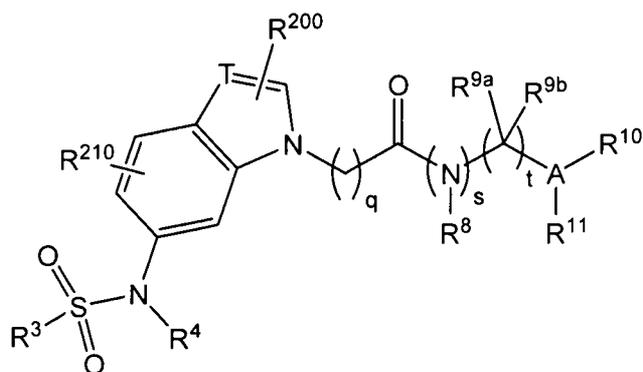
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



C2

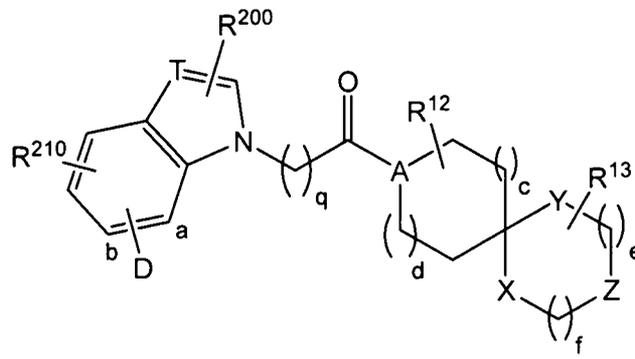


C3

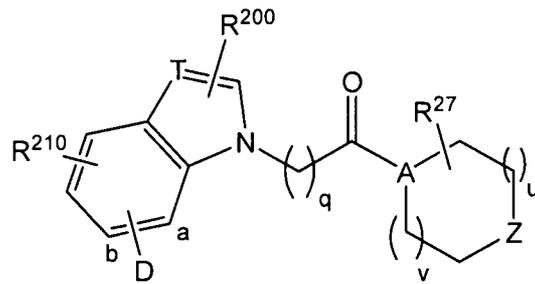


C4

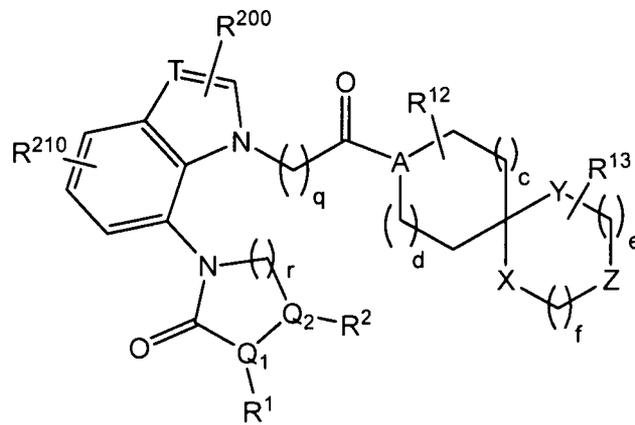
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



C5

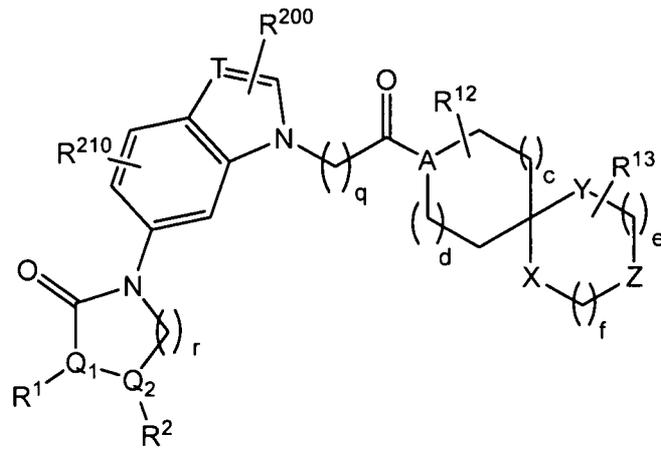


C6

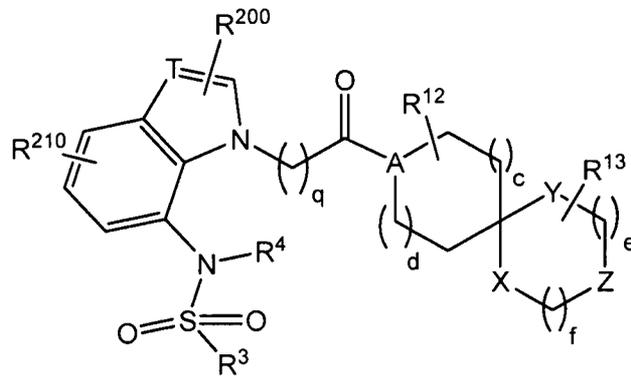


C7

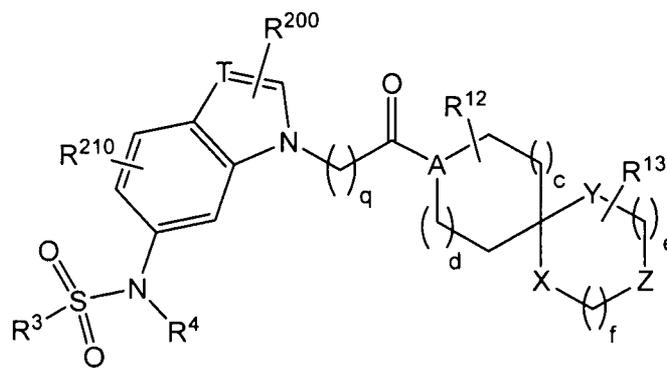
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



C8

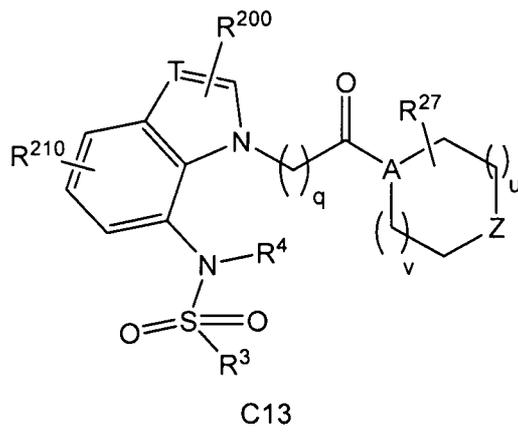
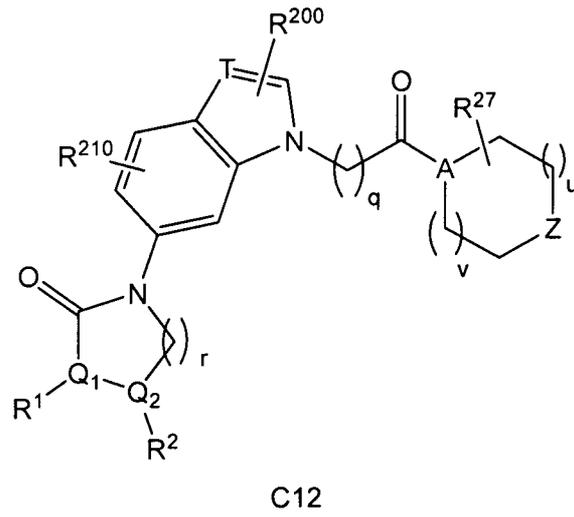
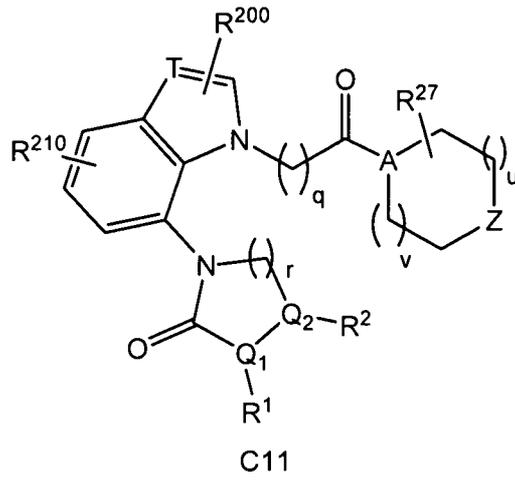


C9

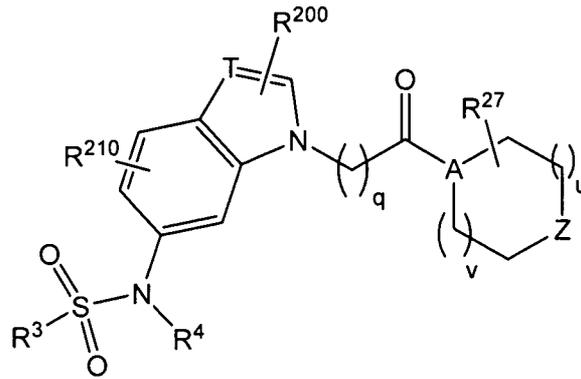


C10

GRA3454-WO
22. Dezember 2009



GRA3454-WO
22. Dezember 2009



C14

wobei die jeweiligen Reste, Variablen und Indices die hierin im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Verbindungen und deren bevorzugten Ausführungsformen beschriebenen Bedeutungen haben.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die erfindungsgemäßen substituierten Verbindungen ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus

Nr.	Verbindung
G-01	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-02	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-03	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-04	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,4,8-triazaspiro[4.5]decan-8-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-05	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-06	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-pyridin-3-yl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-07	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G-08	7-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G-10	7-Chlor-2-(1-(3-oxo-3-(9-pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)propyl)-1H-indol-7-yl)isoindolin-1-on

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G-11	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)isoindolin-1-on
G-12	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(8-(pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on
G-13	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(3-(pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-14	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(8-(pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-15	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(3-(pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on
G-16	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(3-(6-(piperidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-17	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(7-(pyridin-4-yl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-18	N-(1-(2-(9-(azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoethyl)-1H-indol-7-yl)-4-methoxy-2,6-dimethylbenzolsulfonsäure amid
G-19	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on
G-20	7-Chlor-2-(1-(2-(9-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on
G-21	2-(1-(2-(9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoethyl)-1H-indol-6-yl)-7-chlorisoindolin-1-on
G-22	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-23	8-Chlor-4-methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b]indol-1-on
G-24	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-methyl]-benzolsulfonsäure amid
G-26	7-Methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G-27	5-Methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-1,2-dihydro-pyrrolo[2,1-e]imidazol-3-on
G-31	10-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on
G-33	8-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on
G_CC-1	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-2	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-3	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-4	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-5	N-[1-[2-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-6	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-7	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-8	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-9	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-acetamid
G_CC-10	N-[1-[2-(3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-11	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid
G_CC-12	N-[1-[2-[3-(4-Fluorphenyl)-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-13	N-[1-[2-(3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-14	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid
G_CC-15	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[3-(4-dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-acetamid
G_CC-16	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-2-[7-[[[naphthalin-1-yl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-17	N-[4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-18	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid
G_CC-19	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-20	N-[1-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-21	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-22	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-23	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-24	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-25	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-2-[7-[[[naphthalin-1-yl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-26	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[3-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-acetamid

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-27	2-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-28	2-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-29	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid
G_CC-30	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-31	N-[1-[2-[1-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-32	N-[1-[2-(3-Benzyl-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-33	N-[1-[2-[2-[(4-fluorphenyl)-methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-34	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[2-(pyridin-4-yl-methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-35	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-36	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-37	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid
G_CC-38	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-naphthalin-1-sulfonsäure amid
G_CC-39	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-40	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-41	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-42	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-43	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-44	N-[1-[3-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-45	N-[1-[3-(4-Hydroxy-4-pyridin-2-yl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-46	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid
G_CC-47	3-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-48	N-[1-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-49	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid
G_CC-50	N-[4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-3-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-51	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-52	N-[1-[3-Oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid
G_CC-53	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid
G_CC-54	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-56	N-[3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-57	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-pyridin-3-yl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-59	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-60	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-61	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-62	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-63	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-64	7-Chlor-2-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-65	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-66	8-[3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propanoyl]-3-[(4-fluorphenyl)-methyl]-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on
G_CC-67	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-68	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-69	7-Chlor-2-[1-[3-(4-hydroxy-4-pyridin-3-yl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-70	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-71	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-72	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-73	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-propionamid

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-74	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-76	2-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-76)
G_CC-77	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-2-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-77)
G_CC-81	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-3-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-81)
G_CC-84	N-[1-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-84)
G_CC-88	2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-88)
G_CC-91	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-91)
G_CC-92	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-92)
G_CC-95	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-2-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-95)
G_CC-99	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-99)
G_CC-102	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-102)
G_CC-103	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid (G_CC-103)
G_CC-106	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-106)
G_CC-108	N-[[1-[2-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetyl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-4-yl]-methyl]-pyridin-4-carbonsäure amid (G_CC-108)
G_CC-111	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-acetamid (G_CC-111)
G_CC-113	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-[4-(3-fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-N-methyl-acetamid (G_CC-113)

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-116	3-[6-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-propionamid (G_CC-116)
G_CC-117	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-3-[6-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-117)
G_CC-119	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-propionamid (G_CC-119)
G_CC-120	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-120)
G_CC-123	3-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-propionamid (G_CC-123)
G_CC-127	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-N-methyl-propionamid (G_CC-127)
G_CC-128	7-Chlor-2-[1-[2-[4-(3-fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-128)
G_CC-138	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-138)
G_CC-139	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(pyridin-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-139)

ggf. in Form eines einzelnen Enantiomers oder eines einzelnen Diastereomers, des Razemats, der Enantiomere, der Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere, jeweils in Form ihrer Basen und/oder physiologisch verträglichen Salze, insbesondere der Hydrochlorid-Salze.

Die oben verwendete Nummerierung der einzelnen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen wird in den nachfolgenden Erläuterungen der vorliegenden Erfindung, insbesondere in der Beschreibung der Beispiele, beibehalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugweise eine antagonistische Wirkung am humanen B1R-Rezeptor oder dem B1R-Rezeptor der Ratte auf. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine antagonistische Wirkung sowohl am humanen B1R-Rezeptor (hB1R) als auch am B1R-Rezeptor der Ratte (rB1R) auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen im FLIPR-Assay bei einer Konzentration von 10 μM am humanen B1R-Rezeptor und/ oder am B1R-Rezeptor der Ratte eine Inhibition von mindestens 15%, 25%, 50%, 70%, 80% oder 90 % auf. Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, die eine Inhibition am humanen B1R-Rezeptor und am B1R-Rezeptor der Ratte von mindestens 70%, insbesondere von mindestens 80% und insbesondere bevorzugt von mindestens 90% bei einer Konzentration von 10 μM aufweisen.

Die agonistische bzw. antagonistische Wirkung von Substanzen kann am Bradykinin Rezeptor 1 (B1R) der Spezies Mensch und Ratte mit ektopisch exprimierenden Zelllinien (CHO K1 Zellen) und mit Hilfe eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs (Fluo-4) im Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR) quantifiziert werden. Die Angabe in % Aktivierung wird bezogen auf das Ca^{2+} -Signal nach Zugabe von Lys-Des-Arg⁹-Bradykinin (0,5 nM), bzw. Des-Arg⁹-Bradykinin (100 nM). Antagonisten führen zu einer Unterdrückung des Ca^{2+} -Einstroms nach der Zugabe des Agonisten. Angegeben werden % Inhibition im Vergleich zu der maximal erreichbaren Inhibition.

Vorzugsweise wirken die erfindungsgemäßen Substanzen beispielsweise auf den im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen relevanten B1R, sodass sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/ oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/ oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/ oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halb feste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster/ Sprühpflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, nasal, buccal, rektal oder topisch, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte Indol-Verbindungen in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Haupenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindungen verzögert freisetzen. Die erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindungen können auch in parenteralen Langzeitdepotformen wie z. B. Implantaten oder implantierten Pumpen angewendet werden. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,00005 bis 50 mg/kg, insbesondere 0,01 bis 5 mg/kg wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung appliziert.

In einer Form des Arzneimittels liegt eine enthaltene erfindungsgemäße substituierte Indol-Verbindung ggf. als reines Diastereomer und/ oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/ oder Enantiomere vor.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

B1R ist insbesondere am Schmerzgeschehen beteiligt. Entsprechend können die erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindungen insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz oder Entzündungsschmerz, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz. Eine bestimmte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung zumindest einer der erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungsschmerz.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindung zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz oder Entzündungsschmerz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes, Erkrankungen der Atemwege, zum Beispiel Asthma bronchiale, Allergien, COPD/chronic-obstruktive pulmonary disease oder zystische Fibrose; entzündlichen Darmerkrankungen, beispielsweise Ulcerative Colitis oder CD/Crohn's disease; neurologischen Erkrankungen, beispielsweise Multiple Sklerose oder Neurodegeneration; Entzündungen der Haut, beispielsweise atopische Dermatitis, Psoriasis oder bakterielle Infektionen; rheumatischen Erkrankungen, beispielsweise rheumatoide Arthritis oder Osteoarthritis; septischem Schock; Reperfusionssyndrom, zum Beispiel nach Herzinfarkt oder Schlaganfall, Fettleibigkeit; und als Angiogenese-Inhibitor.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindung zur Behandlung einer der vorstehend genannten Indikationen.

Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn eine verwendete substituierte Indol-Verbindung als reines Diastereomer und/ oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/ oder Enantiomere vorliegt.

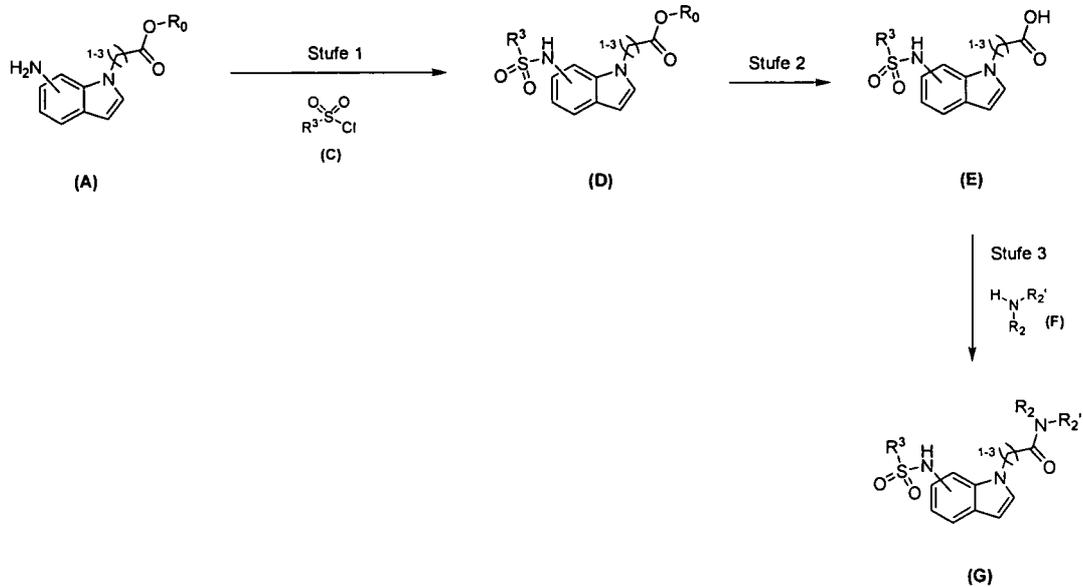
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung der entsprechenden Indikation benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis einer erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindung, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Schmerzen, insbesondere einer der vorgenannten Schmerzformen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung insbesondere von Schmerzen, insbesondere von akuten, viszeralen, neuropathischen oder chronischem Schmerzen oder Entzündungsschmerzen benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis einer erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindung, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten Indol-Verbindungen wie in der Beschreibung sowie den Beispielen ausgeführt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Indolamid Derivate G



wobei $N(H)(R^2)(R^2')$ für $N(H)(R^8)-[CR^{9a}R^{9b}]_r-A(R^{10})(R^{11})$ steht

Schema 1: Synthese der Indolamid Derivate G

In Stufe 1 werden Sulfonylchloride der allgemeinen Formel (C), worin R^3 die vorstehend genannte Bedeutung hat, in wenigstens einem Lösungsmittel, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dichlormethan, Acetonitril, Dimethylformamid, Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol, Ethanol und Isopropanol mit Aminosäureestern (A), in Gegenwart wenigstens einer anorganischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat, oder einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Diisopropylethylamin und Pyridin und ggf. unter Zusatz von 4-(Dimethylamino)pyridin oder 1-Hydroxybenzotriazol, bei Temperaturen von vorzugsweise -15°C bis 50°C zu Verbindungen mit der allgemeinen Formel (D) umgesetzt.

In Stufe 2 werden Verbindungen der allgemeinen Formen (D) in wenigstens einem Lösungsmittel, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid, Dioxan und Dimethylsulfoxid mit einer anorganischen Base,

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumtertbutanolat, Lithium propanthiolat und Natrium phenylselenolat, ggf. unter Zusatz von HMPA oder Lithiumchlorid oder mit einer Lewis Säure, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Trimethylsilylchlorid, Bortribromid und Aluminiumtrichlorid, ggf. unter Zusatz von Thiolen, Natriumiodid oder Lithiumchlorid, bei Temperaturen von vorzugsweise 0°C bis 100°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel (E) umgesetzt.

In Stufe 3 werden Verbindungen der allgemeinen Formel (E) in wenigstens einem Lösungsmittel, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dichlormethan, Acetonitril, Dimethylformamid, Diethylether, Dioxan und Tetrahydrofuran mit Aminen (F), unter Zusatz wenigstens eines Kupplungsreagenzes, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Carbonyldiimidazol (CDI), 2-Chloro-1-methylpyridinium iodide (Mukaiyama Reagenz), *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid (EDCI), *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TBTU), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat (BOP) ggf. in Gegenwart wenigstens einer anorganischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat, oder einer organischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Diisopropylethylamin und Pyridin und ggf. unter Zusatz von 4-(Dimethylamino)pyridin oder 1-Hydroxybenzotriazol zu Verbindungen mit der allgemeinen Formel (G) umgesetzt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Pharmakologische Methoden

1. Funktionelle Untersuchung am Bradykinin Rezeptor 1 (B1R)

Die agonistische bzw. antagonistische Wirkung von Substanzen kann am Bradykinin Rezeptor 1 (B1R) der Spezies Mensch und Ratte mit folgendem Assay bestimmt werden. Gemäß diesem Assay wird der Ca^{2+} -Einstrom durch den Kanal mit Hilfe eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs (Typ Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden Niederlande) im Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) quantifiziert.

2. Methode:

Es werden Chinese Hamster Ovary Zellen (CHO K1 Zellen) verwendet, die stabil mit dem humanen B1R-Gen (hB1R-Zellen) bzw. dem B1R-Gen der Ratte (rB1R-Zellen), transfiziert sind. Für funktionelle Untersuchungen werden diese Zellen auf schwarze 96-Loch-Platten mit klarem Boden (BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland oder Greiner, Frickenhausen, Deutschland) in einer Dichte von 20.000 – 35.000 Zellen/Loch ausplattiert. Über Nacht werden die Zellen bei 37 °C und 5 % CO_2 in Kulturmedium (hB1R-Zellen: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland oder DMEM, Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland; rB1R-Zellen: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) mit 10 Vol-% FBS (Fetal bovine serum, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland oder PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Deutschland) belassen.

Am folgenden Tag werden die Zellen mit 2,13 μM Fluo-4 (Molecular Probes Europe BV, Leiden Niederlande) in HBSS-Puffer (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland) mit 2,5 mM Probenecid (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) und 10 mM HEPES (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) für 60 min bei 37 °C beladen. Anschließend werden die Platten 2 x mit HBSS-Puffer gewaschen und mit HBSS-Puffer versetzt, der zusätzlich 0,1 % BSA (bovines Serumalbumin; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland), 5,6 mM Glucose und 0,05 % Gelatine (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) enthält. Nach einer weiteren Inkubation von 20 Minuten bei Raumtemperatur werden die Platten zur Ca^{2+} -Messung im FLIPR eingesetzt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Alternativ wird mit Puffer A (15 mM HEPES, 80 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,2 mM CaCl₂, 0,7 mM MgSO₄, 2g/L Glucose, 2,5 mM Probenecid) gewaschen und mit Puffer A versetzt mit 2,5 µM Fluo-4 und 0,025 % Pluronic F127 (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) beladen. Danach werden die Zellen 2 x mit Puffer A gewaschen und für 30 Minuten mit Puffer A, der zusätzlich 0,05 % BSA und 0,05 % Gelatine enthält bei Raumtemperatur inkubiert und danach zur Ca²⁺-Messung im FLIPR eingesetzt.

Die Ca²⁺-abhängige Fluoreszenz wird dabei vor und nach Zugabe von Substanzen gemessen ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). Die Quantifizierung erfolgt durch die Messung der höchsten Fluoreszenzintensität (FC, Fluorescence Counts) über die Zeit.

3. FLIPR-Assay:

Das FLIPR-Protokoll besteht aus 2 Substanzzugaben. Zunächst werden Testsubstanzen (10 µM) auf die Zellen pipettiert und der Ca²⁺-Einstrom mit der Kontrolle (hB1R: Lys-Des-Arg⁹-Bradykinin $\geq 50 \text{ nM}$; rB1R: Des-Arg⁹-Bradykinin 10 µM) verglichen. Daraus ergibt sich die Angabe in % Aktivierung bezogen auf das Ca²⁺-Signal nach Zugabe von Lys-Des-Arg⁹-Bradykinin ($\geq 50 \text{ nM}$), bzw. Des-Arg⁹-Bradykinin (10 µM).

Nach 10-20 Minuten Inkubation werden Lys-Des-Arg⁹-Bradykinin (hB1R) bzw. Des-Arg⁹-Bradykinin (rB1R) in der Konzentration des EC₈₀ appliziert und ebenfalls der Einstrom von Ca²⁺ ermittelt.

Antagonisten führen zu einer Unterdrückung des Ca²⁺-Einstroms. Es werden % Inhibition im Vergleich zu der maximal erreichbaren Inhibition berechnet.

Zur Bestimmung des IC₅₀-Wertes werden die Substanzen in verschiedenen Konzentrationen zugegeben. Es werden Zweifach- oder Dreifach-Bestimmungen (n=2 oder n=3) durchgeführt und diese in mindestens einem weiteren unabhängigen Experiment wiederholt (N \geq 2).

Vorzugsweise weisen die Verbindungen eine B1R antagonistische Wirkung am humanen Rezeptor und/oder am Ratten-Rezeptor auf.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert, ohne den allgemeinen Erfindungsgedanken einzuschränken.

Beispiele:

Abkürzungsverzeichnis:

DIPEA	Diisopropylethylamin
EDCI	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid
h	Stunde(n)
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
konz.	konzentrierte
min.	Minute(n)
N	Normal
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
abs.	absolut
Äq.	Äquivalent(e)
Äquiv.	Äquivalent(e)
Boc	tert-Butylcarbammat
DCM	Dichlormethan
M	molare
EtOAc	Ethylacetat
Et ₃ N	Triethylamin
Cbz	Benzylcarbammat
DMF	Dimethylformamid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

1) Synthese der Aminoindolester A:

Baustein A-01: *tert*-Butyl 2-(7-amino-1H-indol-1-yl)acetat

Stufe 1: *tert*-Butyl 2-(7-nitro-1H-indol-1-yl)acetat

Zu einer 0°C kalten Suspension von Natriumhydrid (85 mmol, 1.1 Äquiv.) in Dimethylformamid (75 ml) wurde langsam 7-Nitroindol (77 mmol, 1 Äquiv.), gelöst in Dimethylformamid (25 ml) gegeben, die erhaltene Reaktionsmischung für 30 min gerührt, abschließend mit *tert*-Butylbromacetat (85 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Methanol versetzt, mit Diethylether verdünnt und 3 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der dabei angefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig Diethylether gewaschen. Das gewünschte Produkt wurde so in einer Ausbeute von 89% (75 mmol) erhalten.

Stufe 2: *tert*-Butyl 2-(7-amino-1H-indol-1-yl)acetat (A-01)

Zu einer Lösung von *tert*-Butyl 2-(7-nitro-1H-indol-1-yl)acetat (68 mmol, 1 Äquiv.) in Ethylacetat / Methanol (1:1) wurde 10% Palladium auf Aktivkohle (500 mg) gegeben und die erhaltene Mischung unter 2.5 Bar Wasserstoffdruck für 12 h hydriert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen, unter vermindertem Druck konzentriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Das gewünschte Produkt wurde in einer Ausbeute von 80% (54.4 mmol) erhalten.

Baustein A-02: *tert*-Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat

Stufe 1: *tert*-Butyl 2-(6-nitro-1H-indol-1-yl)acetat

Zu einer 0°C kalten Suspension von Natriumhydrid (85 mmol, 1.1 Äquiv.) in Dimethylformamid (70 ml) wurde langsam 6-Nitroindol (77 mmol, 1 Äquiv.), gelöst in Dimethylformamid (25 ml) gegeben, die erhaltene Reaktionsmischung für 30 min gerührt, abschließend mit *tert*-Butylbromacetat (85 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Methanol versetzt, mit Diethylether verdünnt und 3 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert und aus Diethylether umkristallisiert. Das gewünschte Produkt wurde so in einer Ausbeute von 69% (53 mmol) erhalten.

Stufe 2: *tert*-Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat (A-02)

Zu einer Lösung von *tert*-Butyl 2-(6-nitro-1H-indol-1-yl)acetat (54 mmol, 1 Äquiv.) in Ethylacetat / Methanol (3:1) wurde 10% Palladium auf Aktivkohle (500 mg) gegeben und die erhaltene Mischung unter 2.5 Bar Wasserstoffdruck für 12 h hydriert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und unter vermindertem Druck konzentriert. Das gewünschte Produkt wurde quantitativ erhalten.

Baustein A-03: Methyl 3-(6-amino-1H-indol-1-yl)propanoat

Stufe 1: Methyl 3-(6-nitro-1H-indol-1-yl)propanoat

Zu einer 0°C kalten Lösung von 6-Nitroindol (46 mmol, 1 Äquiv.) und Methylacrylat (69 mmol, 1.5 Äquiv.) in Acetonitril (25 ml) wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (23 mmol, 0.5 Äquiv.) gegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Silika, Ethylacetat/Hexan). Das gewünschte Produkt wurde in einer Ausbeute von 80% (36.8 mmol) erhalten.

Stufe 2: Methyl 3-(6-amino-1H-indol-1-yl)propanoat (A-03)

Zu einer Lösung von Methyl 3-(6-nitro-1H-indol-1-yl)propanoat (60 mmol, 1 Äquiv.) in Ethylacetat / Methanol (3:1) wurde 10% Palladium auf Aktivkohle (500 mg) gegeben und die erhaltene Mischung unter 2.5 Bar Wasserstoffdruck für 12 h hydriert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und unter vermindertem Druck konzentriert. Das gewünschte Produkt wurde quantitativ erhalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Baustein A-04: Methyl 3-(7-amino-1H-indol-1-yl)propanoat

Stufe 1: Methyl 3-(7-nitro-1H-indol-1-yl)propanoat

Zu einer 0°C kalten Lösung von 7-Nitroindol (62 mmol, 1 Äquiv.) und Methylacrylat (93 mmol, 1.5 Äquiv.) in Acetonitril (30 ml) wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (31 mmol, 0.5 Äquiv.) gegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Silika, Ethylacetat/Hexan). Das gewünschte Produkt wurde in einer Ausbeute von 38% (23 mmol) erhalten.

Stufe 2: Methyl 3-(7-amino-1H-indol-1-yl)propanoat (A-04)

Zu einer Lösung von Methyl 3-(7-nitro-1H-indol-1-yl)propanoat (43 mmol, 1 Äquiv.) in Ethylacetat / Methanol (3:1) wurde 10% Palladium auf Aktivkohle (500 mg) gegeben und die erhaltene Mischung unter 2.5 Bar Wasserstoffdruck für 12 h hydriert. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und unter vermindertem Druck konzentriert. Das gewünschte Produkt wurde quantitativ erhalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

2) Synthese der Sulfonsäurechloride C:

Sulfonsäurechlorid C-01: 2-(Trifluormethyl)phenyl-1-sulfonyl chlorid (CAS No: 776-04-5) ist kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR. **Sulfonsäurechlorid C-02: 4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid** (CAS No: 88-49-3) ist kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR.

Sulfonsäurechlorid C-03: 4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid

Zu einer Lösung 3,5-Dimethylanisol (1.632 g, 11.982 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde Chlorsulfonsäure (1.83 ml, 2.3 Äquiv.) in Dichlormethan (10 ml) über 20 min bei 0 °C hinzugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser (3 ml, 5 Äquiv. bezüglich Chlorsulfonsäure) gegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 2.6 g (92 %)

Sulfonsäurechlorid C-04: Naphthalin-1-sulfonyl chlorid (CAS No: 85-46-1) ist kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

3) Synthese der sulfonylierten Indolester D

Allgemeine Methode zur Synthese der sulfonylierten Indolester D

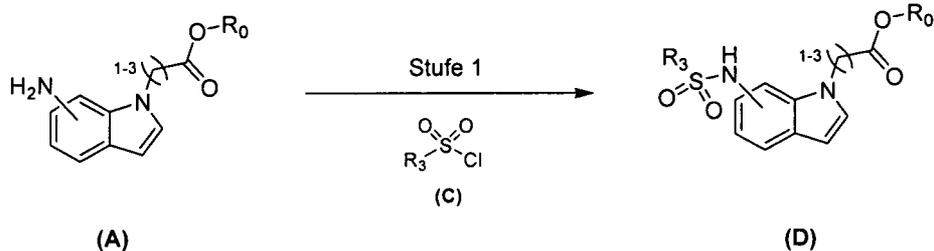


Abbildung 2: Synthese der sulfonylierten Indolester D

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV I – Sulfonylierung: Zu einer 0°C kalten Lösung des entsprechenden Aminoindolesters **A** (1 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (1.25 Äquiv.) in Dichlormethan wurde eine Lösung des Sulfonylchlorids **C** (1.1 Äquiv.) in Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend 3x mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Silika; Ethylacetat / Hexan) wurde das gewünschte Produkt erhalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Ester Nr.	Struktur	Name	Aminosäureester (A)	Carbonsäurechlorid (B) bzw. Sulfonsäurechlorid (C)	Synthese nach	Ausbeute	Anmerkung
D-02		<i>tert</i> -Butyl 2-(7-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-02)	<i>tert</i> -Butyl 2-(7-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-01)	4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-03)	AAV I	62 % (12.0 mmol)	
D-03		<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-03)	<i>tert</i> -Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-02)	4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-03)	AAV I	53 % (10.3 mmol)	
D-04		<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(4-chloro-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-04)	<i>tert</i> -Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-02)	4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-02)	AAV I	62 % (17.7 mmol)	
D-05		Methyl 3-(6-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-05)	Methyl 3-(6-amino-1H-indol-1-yl)propionsäure (A-03)	4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-03)	AAV I	69 % (17.4 mmol)	
D-06		<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(2-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-06)	<i>tert</i> -Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-02)	2-(Trifluormethyl)phenyl-1-sulfonyl chlorid (C-01)	AAV I	92 % (16.9 mmol)	

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

D-07		tert-Butyl 2-(7-(naphthalin-1-sulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-07)	tert-Butyl 2-(7-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-01)	Naphthalin-1-sulfonyl chlorid (C-04)	AAV I	43 % (7.8 mmol)	(a1)
D-08		tert-Butyl 2-(7-(4-chloro-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-08)	tert-Butyl 2-(7-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-01)	4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-02)	AAV I	52 % (14.7 mmol)	
D-09		Methyl 3-(7-(2-(trifluormethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-09)	Methyl 3-(7-amino-1H-indol-1-yl)propionsäure (A-04)	2-(Trifluormethyl)phenyl-1-sulfonyl chlorid (C-01)	AAV I	48 % (10.1 mmol)	
D-10		Methyl 3-(7-(4-chloro-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-10)	Methyl 3-(7-amino-1H-indol-1-yl)propionsäure (A-04)	4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-02)	AAV I	49 % (9.5 mmol)	
D-11		Methyl 3-(6-(2-(trifluormethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-11)	Methyl 3-(6-amino-1H-indol-1-yl)propionsäure (A-03)	2-(Trifluormethyl)phenyl-1-sulfonyl chlorid (C-01)	AAV I	60 % (13.7 mmol)	
D-12		Methyl 3-(6-(4-chloro-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-12)	Methyl 3-(6-amino-1H-indol-1-yl)propionsäure (A-03)	4-Chlor-2,5-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-02)	AAV I	84 % (21.3 mmol)	

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

D-13		<i>tert</i> -Butyl 2-(7-(2-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-13)	<i>tert</i> -Butyl 2-(7-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-01)	2-(Trifluormethyl)phenyl-1-sulfonyl chlorid (C-01)	AAV I	42 % (8.5 mmol)	
D-14		Methyl 3-(7-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-14)	Methyl 3-(7-amino-1H-indol-1-yl)propionsäure (A-04)	4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl-1-sulfonyl chlorid (C-03)	AAV I	17 % (4.3 mmol)	
D-15		Methyl 3-(6-(7-chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-15)					Siehe E-15
D-16		<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(7-chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-16)					Siehe E-16
D-17		Methyl 3-(7-(7-chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-17)					Siehe E-17
D-18		<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(naphthalin-1-sulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-18)	<i>tert</i> -Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)essigsäure (A-02)	Naphthalin-1-sulfonyl chlorid (C-04)	AAV I	71 % (13.0 mmol)	

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

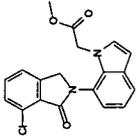
D-19		Methyl 2-(7-(7-chloro-1-oxoisoindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-19)					Siehe E-19
------	---	---	--	--	--	--	------------

Tabelle 1: Synthese der sulfonylierten Indolester D

(a1) Das Rohprodukt wurde in 70 ml Dichlormethan aufgenommen. Es fiel ein Feststoff aus welcher abgesaugt und mit wenig Dichlormethan gewaschen wurde. Die Mutterlauge wurde konzentriert und säulenchromatographisch gereinigt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

4) Synthese der sulfonylierten Indolsäuren E

Allgemeine Methode zur Synthese der sulfonylierten Indolsäuren E

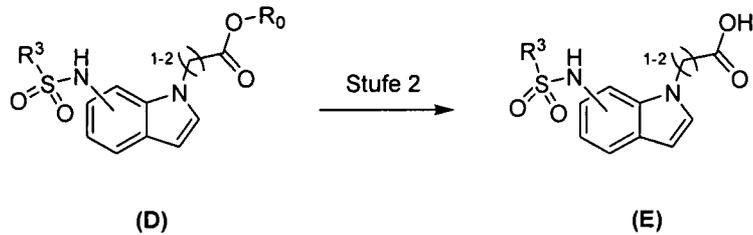


Abbildung 3: Synthese der sulfonylierten Indolsäuren E

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV III: Eine Lösung von Ester **D** (1 Äquiv.) in Methanol / Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung mit Kaliumhydroxid (5 bis 9 Äquiv.) und Wasser versetzt. Es wurde für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt, 3x mit Diethylether gewaschen und mit 6N Salzsäure auf ~ pH 4 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

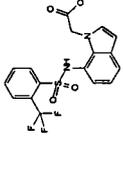
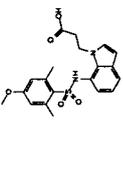
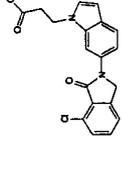
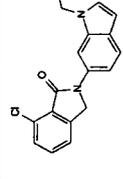
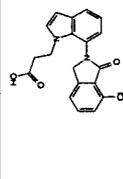
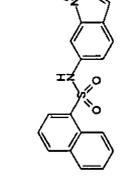
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Aminosäure Nr.	Struktur	Name	Aminosäureester (D)	Synthese nach	Ausbeute	Anmerkung
E-02		2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl]sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	<i>tert</i> -Butyl 2-(7-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-02)	AAV III	95 % (11.3 mmol)	
E-03		2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl]sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-03)	AAV III	96 % (9.9 mmol)	
E-04		2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethylphenyl]sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-04)	<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-04)	AAV III	98 % (17.4 mmol)	
E-05		3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl]sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-05)	Methyl 3-(6-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-05)	AAV III	96 % (16.3 mmol)	
E-06		2-[6-[[[2-(Trifluormethyl)phenyl]sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-06)	<i>tert</i> -Butyl 2-(6-(2-(trifluormethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-06)	AAV III	107 % (18.0 mmol)	(a2)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

E-07		2-[7-[(Naphthalin-1-ylsulfonyl)amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-07)	tert-Butyl 2-(7-(naphthalin-1-sulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-07)	AAV III	110 % (8.3 mmol)	(a2)
E-08		2-[7-[[4-Chlor-2,5-dimethylphenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-08)	tert-Butyl 2-(7-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-08)	AAV III	104 % (15.3 mmol)	
E-09		3-[7-[[[2-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-09)	Methyl 3-(7-(2-(trifluormethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-09)	AAV III	97 % (9.3 mmol)	
E-10		3-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethylphenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-10)	Methyl 3-(7-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-10)	AAV III	101 % (9.0 mmol)	
E-11		3-[6-[[[2-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-11)	Methyl 3-(6-(2-(trifluormethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-11)	AAV III	105 % (14.3 mmol)	(a2)
E-12		3-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethylphenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-12)	Methyl 3-(6-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-12)	AAV III	96 % (20.4 mmol)	(a2)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

E-13		2-[7-[[[2-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-13)	tert-Butyl 2-(7-(2-(trifluormethyl)phenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-13)	AAV III	96 % (8.1 mmol)	(a2)
E-14		3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	Methyl 3-(7-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonamido)-1H-indol-1-yl)propionsäure (D-14)	AAV III	88 % (5.0 mmol)	
E-15		3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)				Siehe E-15
E-16		2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)				Siehe E-16
E-17		3-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-17)				Siehe E-17
E-18		2-[6-[(Naphthalin-1-ylsulfonyl)amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-18)	tert-Butyl 2-(6-(naphthalin-1-sulfonamido)-1H-indol-1-yl)essigsäure (D-18)	AAV III	92% (11.8 mmol)	

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

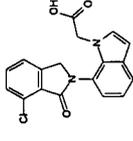
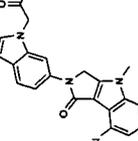
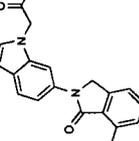
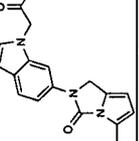
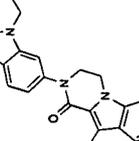
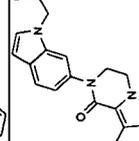
E-19		2-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]essigsäure (E-19)			Siehe E-19
E-20		2-(6-(8-Chlor-4-methyl-1-oxopyrrolo[3,4-b]indol-2(1H,3H,4H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-20)			Siehe E-20
E-21		2-(6-(7-Methyl-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-21)			Siehe E-21
E-22		2-(6-(5-Methyl-3-oxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-22)			Siehe E-22
E-23		2-(6-(10-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-23)			Siehe E-23
E-24		2-(6-(8-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-24)			Siehe E-24

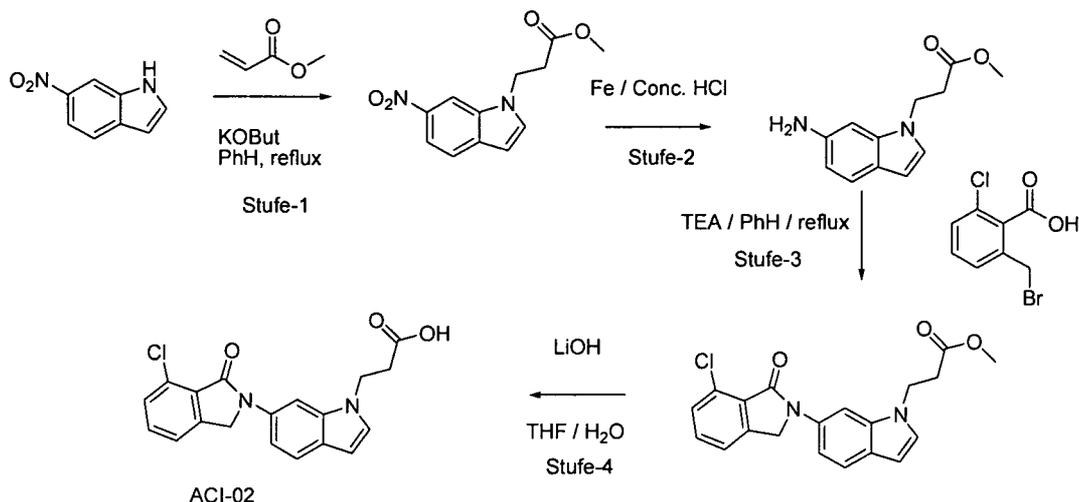
Tabelle 2: Synthese der sulfonylierten Indolsäuren E

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

(a2) Nach Einstellung auf pH 4 fiel ein braunes Öl aus welches 3 mal mit Ethylacetat extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Baustein E-15: 3-(6-(7-Chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)propansäure



Stufe 1: Zu einer Lösung von Kaliumtertbutanolat (1 Äqu.) in trockenem Benzol (5 ml) wurde langsam im Eisbad unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 6-Nitroindol (3 mmol) in trockenem Benzol (15 ml) gegeben. Dann wurde Methylacrylat (2 Äqu.) hinzugefügt und der Ansatz für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit Wasser verdünnt und mit konz. HCl auf pH 4 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (DCM/MeOH) gereinigt und das gewünschte Produkt der ersten Stufe erhalten. Ausbeute: 53%

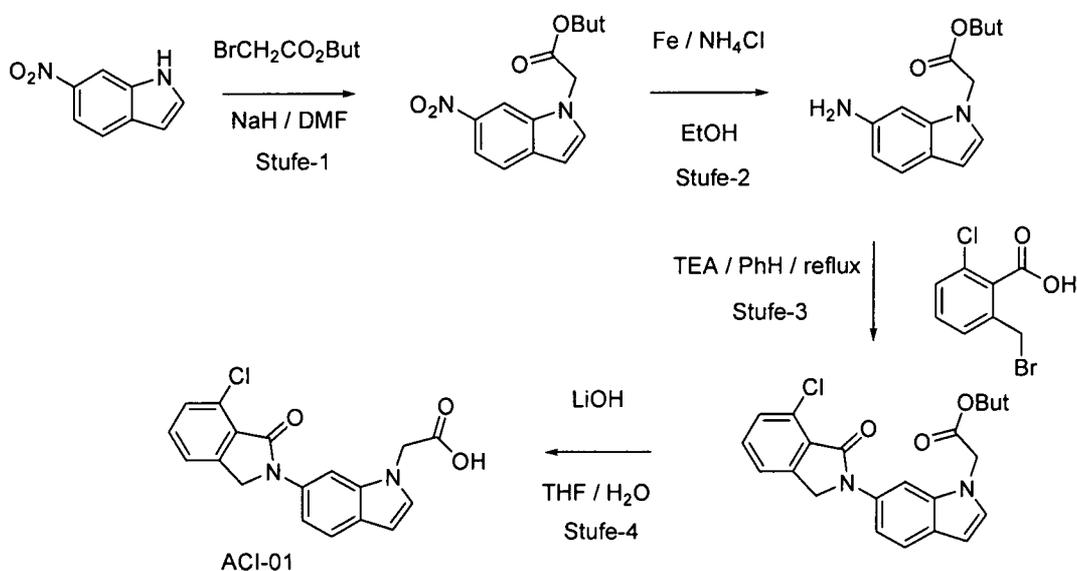
Stufe 2: Eine Mischung aus dem Produkt der ersten Stufe (0,9 mmol), Eisenpulver (3,3 Äqu.) und konz. HCl (0,1 ml) wurde in Ethanol (5 ml) für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingengt, die eingengte Masse mit Wasser aufgenommen und mit konz. HCl auf pH 4 eingestellt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Ausbeute: 90%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe 3: Eine Mischung aus dem Produkt der zweiten Stufe (0,45 mmol), 2-Brommethyl-6-chlor-benzoat (1 Äqu.) und TEA (1,2 Äqu.) wurde in Benzol (10 ml) unter Stickstoffatmosphäre für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und die eingeengte Masse mit DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (DCM/MeOH) gereinigt und das gewünschte Produkt der dritten Stufe erhalten. Ausbeute: 48,5%

Stufe 4: Zu einer Suspension des Produkts der dritten Stufe (0,5 mmol) in Methanol (40 ml), Tetrahydrofuran (40 ml) und Wasser (30 ml) wurde LiOH.H₂O (5 Äqu.) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 25 °C gerührt. Methanol und THF wurden vollständig abgezogen. Die wässrige Phase wurde mit 1(N) HCl angesäuert und anschließend filtriert. Der weiße Feststoff wurde in einer Mischung aus 350 ml Aceton und 50 ml Methanol für 1 h gerührt. Nach Filtration wurde der weiße Feststoff unter reduziertem Druck getrocknet und das gewünschte reine Produkt **E-15** erhalten. Ausbeute: 61%

Baustein E-16: 2-(6-(7-Chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)-essigsäure



GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Stufe 1: Zu einer Suspension von Natriumhydrid (1,5 Äqu.) in DMF (5 ml) wurde bei 0°C das in DMF (5 ml) gelöste 6-Nitroindol (3 mmol) zugegeben und 30 min. gerührt. Anschließend wurde *tert*-butyl-Bromacetat (1,2 Äqu.) zugegeben und die Mischung für 15 h bei RT gerührt. Den Ansatz mit ges. NH₄CL-Lsg. gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (Ethylacetat / Hexan) gereinigt und das gewünschte Produkt der ersten Stufe erhalten. Ausbeute: 47%

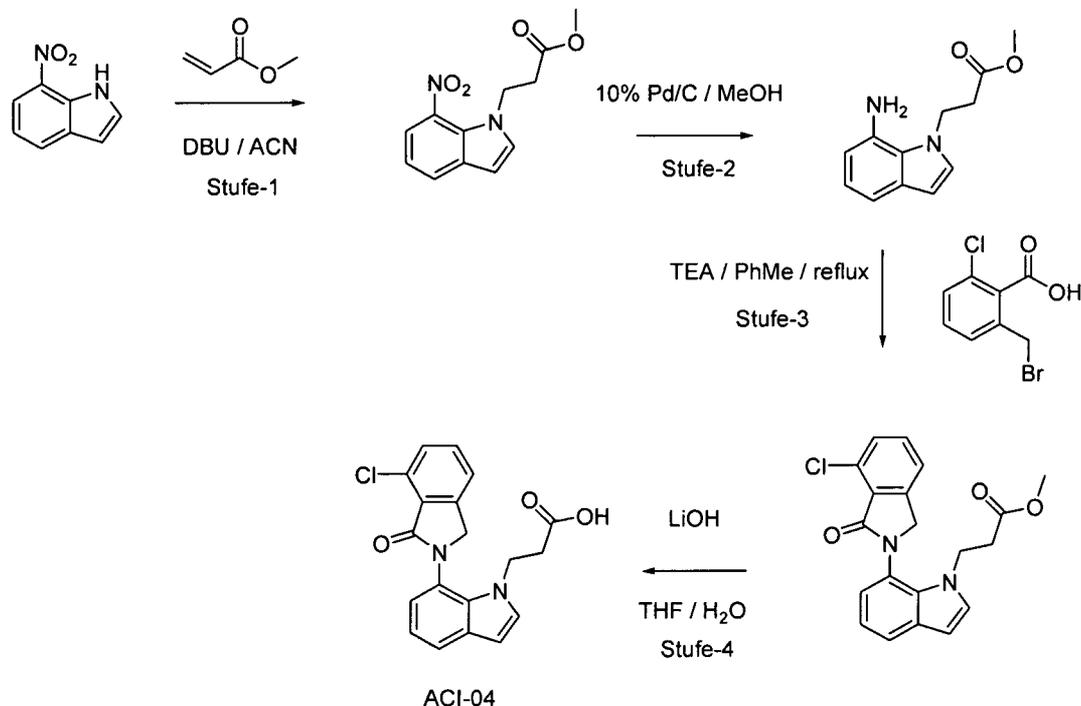
Stufe 2: Eine Mischung aus dem Produkt der ersten Stufe (1,44 mmol), Eisenpulver (4 Äqu.) und Ammoniumchlorid (0,4 Äqu.) wurde in Ethanol (10 ml) für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und die eingengte Masse mit Wasser aufgenommen. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisierung mit Ethylacetat / Hexan gereinigt. Ausbeute: 61%

Stufe 3: Eine Mischung aus dem Produkt der zweiten Stufe (25 mmol), 2-Brommethyl-6-chlor-benzoat (1,2 Äqu.) und TEA (1,2 Äqu.) wurde in Benzol (150 ml) unter Stickstoffatmosphäre für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und die eingengte Masse mit DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (DCM/MeOH) gereinigt und das gewünschte Produkt der dritten Stufe erhalten. Ausbeute: 42%

Stufe 4: Zu einer Suspension des Produkts der dritten Stufe (15 mmol) in Methanol (25 ml), Tetrahydrofuran (25 ml) und Wasser (50 ml) wurde LiOH.H₂O (5 Äqu.) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 25 °C gerührt. Methanol und THF wurden vollständig abgezogen. Die wässrige Phase wurde mit 1(N) HCl angesäuert und anschließend filtriert. Der weiße Feststoff wurde unter reduziertem Druck getrocknet und das gewünschte Produkt **E-16** erhalten. Ausbeute: 98%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Baustein E-17: 3-(7-(7-Chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)propansäure



Stufe 1: Zu einer Lösung von 7-Nitroindol (6 mmol) in Acetonitril (10 ml) wurde bei 0°C langsam das DBU gegeben. Die Lösung wurde bei RT für 20 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung aufkonzentriert und die rohe Masse mit Ethylacetat verdünnt. Die Ethylacetat Phase wurde mit ges. NH₄CL-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (Ethylacetat / Hexan) gereinigt und das gewünschte Produkt der ersten Stufe erhalten. Ausbeute: 35%

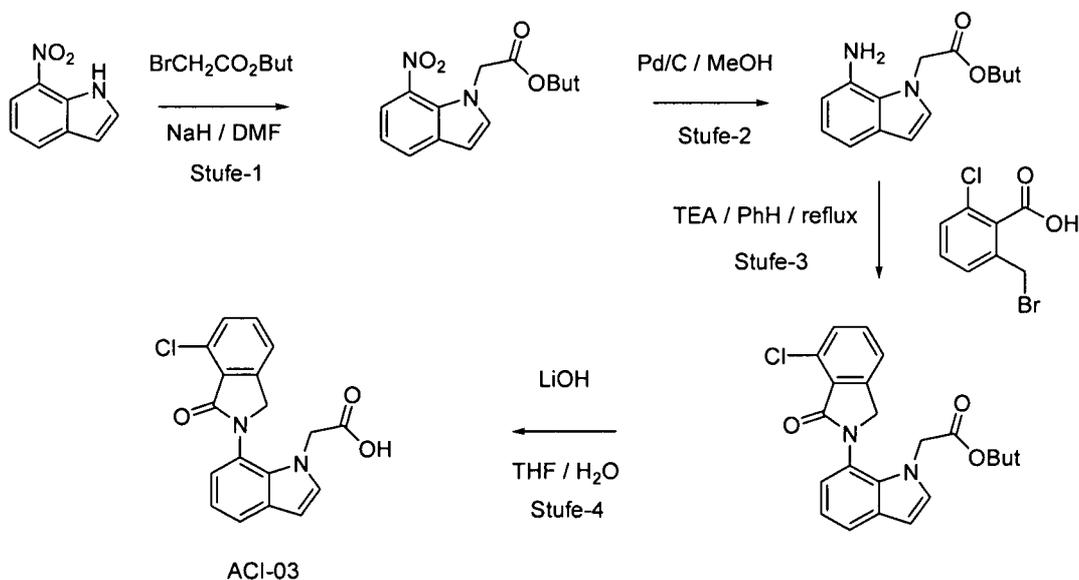
Stufe 2: Zu einer Lösung von dem Produkt der ersten Stufe (1,2 mmol) in Methanol (10 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre Pd/C 10% gegeben und die Mischung für 16 h unter einem Druck von 2 bar hydriert. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Es wurde das Produkt der zweiten Stufe erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. Ausbeute: 63,5%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe 3: Eine Mischung aus dem Produkt der zweiten Stufe (0,45 mmol), 2-Bromomethyl-6-chlor-benzoat (1 Äqu.) und TEA (1,2 Äqu.) wurde in Benzol (10 ml) unter Stickstoffatmosphäre für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und die eingeengte Masse mit DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (DCM/MeOH) gereinigt und das gewünschte Produkt der dritten Stufe erhalten. Ausbeute: 40%

Stufe 4: Zu einer Suspension des Produkts der dritten Stufe (0,5 mmol) in Methanol (40 ml), Tetrahydrofuran (40 ml) und Wasser (30 ml) wurde LiOH.H₂O (5 Äqu.) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 25 °C gerührt. Methanol und THF wurden vollständig abgezogen. Die wässrige Phase wurde mit 1(N) HCl angesäuert und anschließend filtriert. Der weiße Feststoff wurde in einer Mischung aus 350 ml acetone und 50 ml Methanol für 1 h gerührt. Nach Filtration wurde der weiße Feststoff unter reduziertem Druck getrocknet und das gewünschte reine Produkt **E-17** erhalten. Ausbeute: 55%

Baustein E-19: 2-(7-(7-Chlor-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)-essigsäure



GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe 1: Zu einer Suspension von Natriumhydrid (1,5 Äqu.) in DMF (5 ml) wurde bei 0°C das in DMF (100 ml) gelöste 6-Nitroindol (30 mmol) zugegeben und 30 min. gerührt. Anschließend wurde *tert*-butyl-Bromacetat(1,2 Äqu.) zugegeben und die Mischung für 15 h bei RT gerührt. Den Ansatz mit ges. NH₄CL-Lsg. gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (Ethylacetat / Hexan) gereinigt und das gewünschte Produkt der ersten Stufe erhalten. Ausbeute: 82%

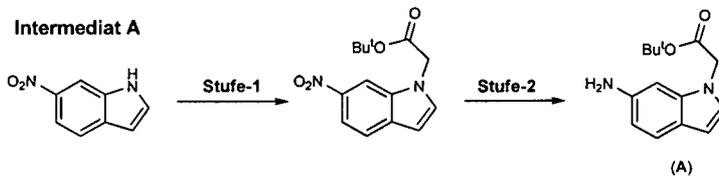
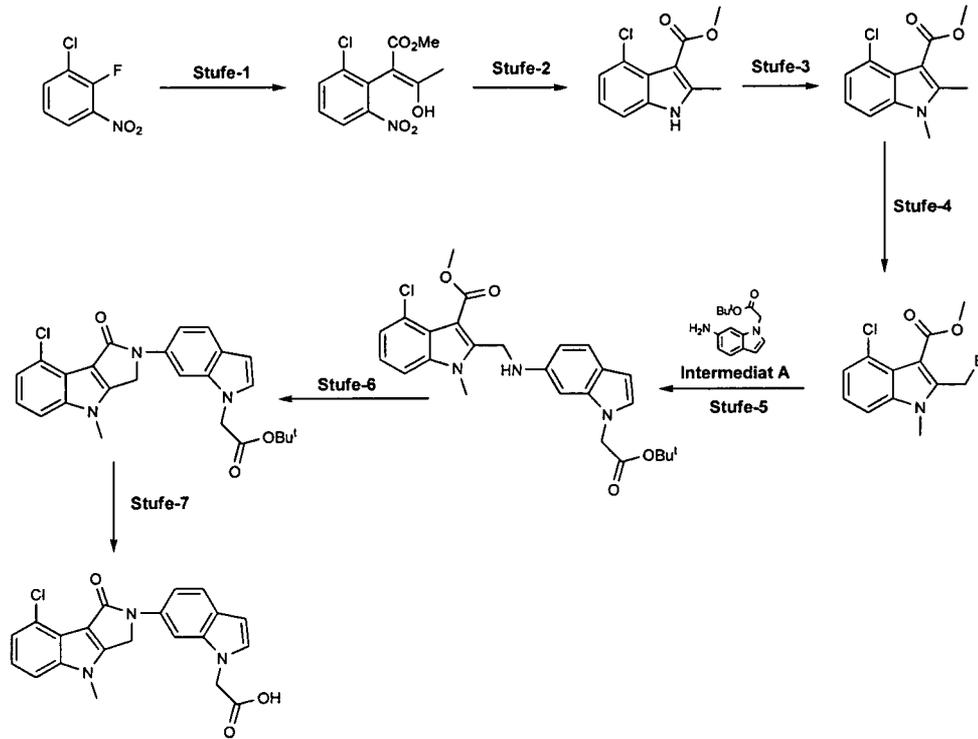
Stufe 2: Zu einer Lösung von dem Produkt der ersten Stufe (1,44 mmol) in Methanol (10 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre Pd/C 10% gegeben und die Mischung für 16 h unter einem Druck von 2 bar hydriert. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Es wurde das Produkt der zweiten Stufe erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. Ausbeute: 89%

Stufe 3: Eine Mischung aus dem Produkt der zweiten Stufe (25 mmol), 2-Brommethyl-6-chlor-benzoat (1,2 Äqu.) und TEA (1,2 Äqu.) wurde in Benzol (150 ml) unter Stickstoffatmosphäre für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und die eingengte Masse mit DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kieselgel säulenchromatographisch (DCM/MeOH) gereinigt und das gewünschte Produkt der dritten Stufe erhalten. Ausbeute: 48,5%

Stufe 4: Zu einer Suspension des Produkts der dritten Stufe (15 mmol) in Methanol (25 ml), Tetrahydrofuran (25 ml) und Wasser (50 ml) wurde LiOH.H₂O (5 Äqu.) gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 25 °C gerührt. Methanol und THF wurden vollständig abgezogen. Die wässrige Phase wurde mit 1(N) HCl angesäuert und anschließend filtriert. Der weiße Feststoff wurde in einer Mischung aus 350 ml aceton und 50 ml Methanol für 1 h gerührt. Nach Filtration wurde der weiße Feststoff unter reduziertem Druck getrocknet und das gewünschte reine Produkt **E-18** erhalten. Ausbeute: 80%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Baustein E-20: 2-(6-(8-Chlor-4-methyl-1-oxopyrrolo[3,4-b]indol-2(1H,3H,4H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure



Stufe-1: (E)-Methyl 2-(2-chlor-6-nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-enoat

Zu einer Suspension von NaH (65.52 mmol, 2.3 Äquiv.) in DMF (40 ml) wurde bei 0°C tropfenweise Methylacetoacetat (59.82 mmol, 2.1 Äquiv.) zugegeben. Dann wurde 10 min gerührt und anschließend auf 25°C erwärmt. 2-Fluor-3-chloronitrobenzol (28.49 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem Reaktionskolben mit einem Eisbad gekühlt und die NaH-Suspension wurde zugegeben. Dann wurde 16 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurden 2 M HCl (5 ml) und Wasser (10 ml) zugegeben und bes wurde mit Diethylether (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

getrocknet und unter vermindertem Druck reduziert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (5% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 51%

Stufe-2: Methyl 4-chlor-2-methyl-1H-indol-3-carboxylat

(E)-Methyl 2-(2-chlor-6-nitrophenyl)-3-hydroxybut-2-enoat (14.76 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in Essigsäure (96 ml) gelöst und unter Rühren wurde eine Lösung aus TiCl_3 (20% - w/w in 2 N HCl, 71.6 ml) zugegeben. Dann wurde 5-10 min auf 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Eisbad gekühlt und mit Wasser und DCM / Methanol (9:1, 100 ml) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Produkt wurde aus Hexan auskristallisiert.

Ausbeute: 91%

Stufe-3: Methyl 4-chlor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carboxylat

Methyl 4-chlor-2-methyl-1H-indol-3-carboxylat (13.45 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DMF (7 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Suspension von NaH (26.90 mmol, 2.0 Äquiv.) in DMF (13 ml) gegeben. Dann wurde 30 min gerührt. Methyljodid (20.17 mmol, 1.5 Äquiv.) wurde bei 0°C tropfenweise zugegeben und es wurde 2 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit NH_4Cl -Lösung (20 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (je 50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur Trockene konzentriert.

Ausbeute: 72%

Stufe-4: Methyl 2-(brom-methyl)-4-chlor-1-methyl-1H-indol-3-carboxylat

Methyl 4-chlor-1,2-dimethyl-1H-indol-3-carboxylat (9.70 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CCl_4 (97 ml) gelöst, und NBS (9.70 mmol, 1.0 Äquiv.) und Benzoylperoxid (0.19 mmol, 0.02 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h auf 85°C erwärmt. Das entstandene Succinimid wurde abfiltriert, das Filtrat konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch (20% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 48%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe-5: Methyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-indol-6-ylamino)methyl)-4-chlor-1-methyl-1H-indol-3-carboxylat

Methyl 2-(brom-methyl)-4-chlor-1-methyl-1H-indol-3-carboxylat (1.10 mmol, 1.0 Äquiv.) und tert-Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat (Intermediat A) (1.10 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in Benzol (5 ml) und Triethylamin (1.3 mmol, 1.2 Äquiv.) gelöst und 16 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 25°C abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Dann wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (40% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 55%

Stufe-6: tert-Butyl 2-(6-(8-chloro-4-methyl-1-oxopyrrolo[3,4-b]indol-2(1H,3H,4H)-yl)-1H-indol-1-yl)acetat

Methyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-indol-6-ylamino)methyl)-4-chlor-1-methyl-1H-indol-3-carboxylat (2.416 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (36 ml) gelöst und bei 0°C wurde unter Stickstoff (CH₃)₃Al (2 M Lösung in Toluol, 4.83 mmol) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktionsmischung auf 25°C erwärmt und dann 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit 2 M HCl hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen. Anschließend wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Produkt wurde aus Ethylacetat auskristallisiert.

Ausbeute: 89%

Stufe-7: 2-(6-(8-Chlor-4-methyl-1-oxopyrrolo[3,4-b]indol-2(1H,3H,4H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure

tert-Butyl 2-(6-(8-chlor-4-methyl-1-oxopyrrolo[3,4-b]indol-2(1H,3H,4H)-yl)-1H-indol-1-yl)acetat (1.6 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (40 ml) gelöst, mit TFA (16 ml) versetzt und 2 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck reduziert, der Rückstand 2x mit Dichlormethan versetzt und jeweils wieder bis zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde ohne weitere Aufreinigung in den nächsten Schritt eingesetzt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Intermediat A:

Stufe-1: tert-Butyl 2-(6-nitro-1H-indol-1-yl)acetat

NaH (4.5 mmol, 1.5 Äquiv.) wurde in DMF (5 ml) suspensiert und 6-Nitro-indol (3 mmol, 1 Äquiv.), gelöst in DMF (5 ml), wurde bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min gerührt. Anschließend wurde tert-Butyl bromacetat (3.6 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 15 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ammoniumchlorid hydrolysiert, und mit Ethylacetat (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (je 20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 47%

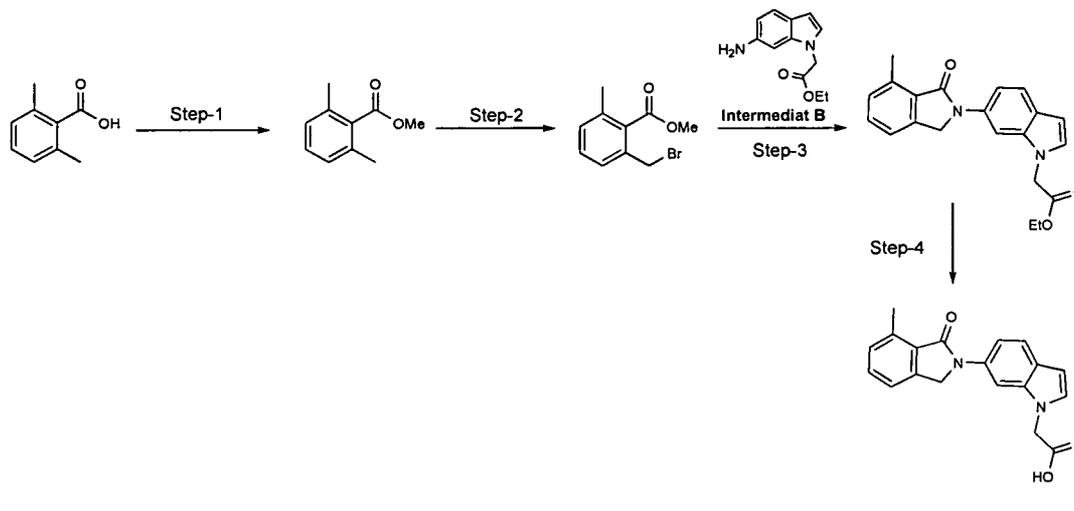
Stufe-2: tert-Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat

Eine Mischung aus tert-Butyl 2-(6-nitro-1H-indol-1-yl)acetat (1.44 mmol, 1 Äquiv.), Eisenpulver (5.76 mmol, 4 Äquiv.), Ammoniumchlorid (4 Äquiv.) und Ethanol (10 ml) wurde 4 h bei Siedetemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 25°C gekühlt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert, mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Zur Aufreinigung wurde das Produkt in Ethylacetat / Hexan umkristallisiert.

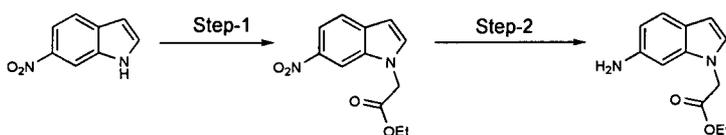
Ausbeute: 61%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Baustein E-21: 2-(6-(7-Methyl-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure



Intermediat B



Stufe-1: Methyl 2,6-dimethylbenzoat

Zu einer Lösung aus 2,6-Dimethylbenzoesäure (6.7 mmol, 1 Äquiv.) wurde bei 25°C K_2CO_3 (10.1 mmol, 1.5 Äquiv.) und Dimethylsulfat (7.4 mmol, 1.1 Äquiv.) gegeben und es wurde 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck reduziert, der Rückstand in Ethylacetat (100 ml) aufgenommen und mit Wasser (20 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ

Stufe-2: Methyl 2-(brom-methyl)-6-methylbenzoat

Zu einer Lösung aus Methyl 2,6-dimethylbenzoat (40 mmol, 1 Äquiv.) in CCl_4 (75 ml) wurde NBS (40.85 mmol, 1 Äquiv.) und Benzoylperoxid (10.21 mmol, 0.25 Äquiv.) gegeben und für 20 min auf Siedetemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

über Celite abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (1.5% Ethylacetat / Hexan) gereinigt.
Ausbeute: 32%

Stufe-3: Ethyl 2-(6-(7-methyl-1-oxoisoindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)acetat

Ethyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat (Intermediat B) (7.66 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Benzol (30 ml) gelöst und bei 25°C wurde Methyl 2-(brom-methyl)-6-methylbenzoat (8.42 mol, 1.1 Äquiv.) und TEA (9.19 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 12 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck reduziert und der Rückstand in Dichlormethan (30 ml) aufgenommen, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (10% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 64%

Stufe-4: 2-(6-(7-Methyl-1-oxoisoindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure

Zu einer Lösung aus Ethyl 2-(6-(7-methyl-1-oxoisoindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)acetat (1.44 mmol, 1 Äquiv..) in THF / MeOH (1:1, 5 ml) wurde NaOH (1.86 mmol, 1.3 Äquiv.), gelöst in Wasser (6 ml), gegeben und 2 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, der wässrige Rückstand mit 1 M HCl auf pH 3 eingestellt und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert.

Ausbeute: quantitativ

Intermediat B:

Stufe-1: Ethyl 2-(6-nitro-1H-indol-1-yl)acetat

NaH (37 mmol, 2 Äquiv.) wurde in DMF (25 ml) aufgenommen und auf 0°C gekühlt. 6-Nitro-1H-indol (18.5 mmol, 1 Äquiv.) wurde portionsweise zugegeben und es wurde 1 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde erneut auf 0°C gekühlt und Ethylbromacetat (22.22 mmol, 1.2 Äquiv..) wurde zugetropft und es wurde 2 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in Eis-Wasser gegossen und mit Ethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

wurden mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Produkt wurde mit Hexan auskristallisiert und ohne weitere Aufreinigung in den nächsten Schritt eingesetzt.

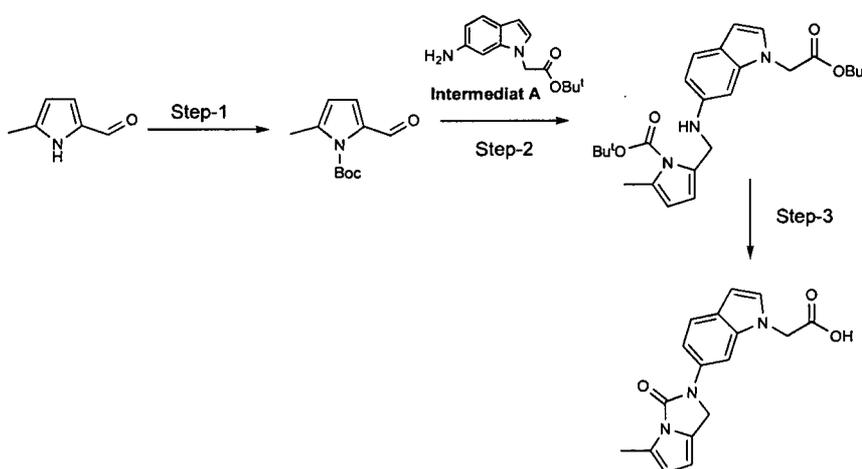
Ausbeute: 57%

Stufe-2: Ethyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat

Eine Mischung aus Ethyl 2-(6-nitro-1H-indol-1-yl)acetat (20,96 mmol, 1 Äquiv.), Eisenpulver (83,8 mmol, 4 Äquiv.), Ammoniumchlorid (83,87 mmol, 1 Äquiv.) und Ethanol/Wasser (2,5:1, 56 ml) wurde 2 h bei Siedetemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 25°C gekühlt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat und Wasser verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (15% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 55%

Baustein E-22: 2-(6-(5-Methyl-3-oxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure



GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe-1: tert-Butyl 2-formyl-5-methyl-1H-pyrrol-1-carboxylat

(Boc)₂O (5.498 mmol, 1.2 Äquiv.) wurde bei 0°C zu einer Lösung aus 5-Methyl-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (4.58 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMAP (0.3665 mmol, 0.08 Äquiv.) in Acetonitril (10 ml) gegeben und das Gemisch 2 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck reduziert und der Rückstand säulenchromatographisch (4% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 94%

Stufe-2: tert-Butyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-indol-6-ylamino)methyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-carboxylat

Eine Lösung aus tert-Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat (Intermediat A – Synthese siehe oben) (1.7368 mmol, 1.1 Äquiv.) in DCM (3 ml) wurde bei 0°C zu tert-Butyl 2-formyl-5-methyl-1H-pyrrol-1-carboxylat (1.5789 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in DCM (12 ml), gegeben und 30 min bei 25°C gerührt. Bei 0°C wurde Na(OAc)₃BH (4.7368 mmol, 3.0 Äquiv.) portionsweise zugegeben und anschließend 12 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM (100 ml) verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (5% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 58%

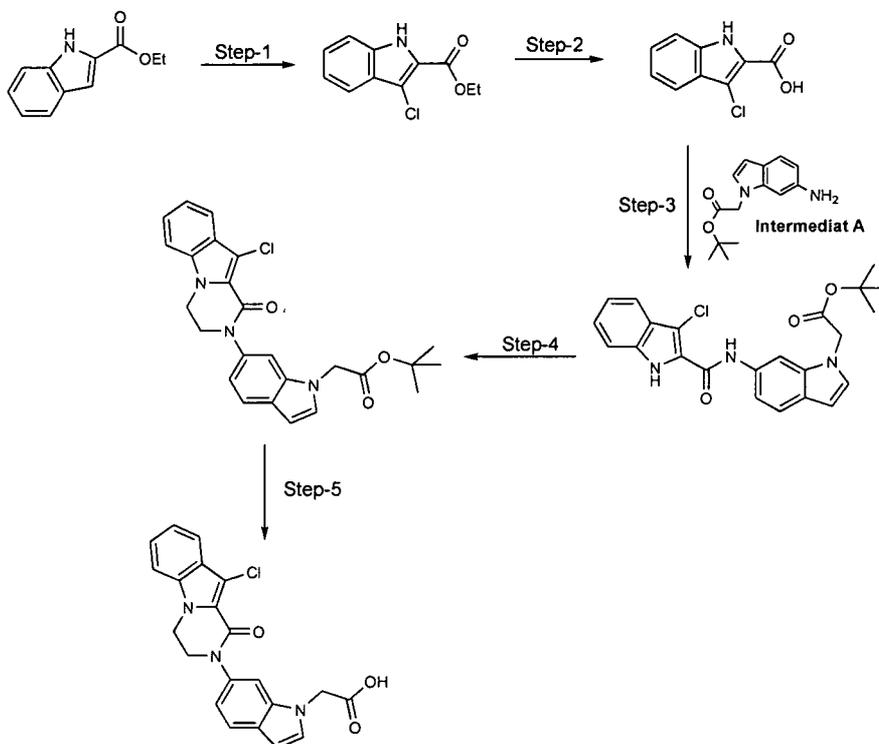
Stufe-3: 2-(6-(5-Methyl-3-oxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure

NaH (2.0 Äquiv., 60% in Mineralöl) wurde bei 0°C in THF (6 ml) suspensiert. Eine Lösung von tert-Butyl 2-((1-(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)-1H-indol-6-ylamino)methyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-carboxylat (0.797 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (2 ml) wurde zugegeben und es wurde 14 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) hydrolysiert und mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäure auf einen sauren pH-Wert eingestellt und mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Aus dem Rückstand wurde mit Hexan das Produkt auskristallisiert.

Ausbeute: 81%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Baustein E-23: 2-(6-(10-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure



Stufe-1: Ethyl 3-chlor-1H-indol-2-carboxylat

Ethyl 1H-indol-2-carboxylat (26.45 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CCl_4 (26 ml) gelöst, NCS (29.10 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 16 h auf Siedetemperatur erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, das Filtrat wurde mit Wasser (2 x 50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (10% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 73%

Stufe-2: 3-Chlor-1H-indol-2-carbonsäure

Ethyl 3-chlor-1H-indol-2-carboxylat (19.28 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in THF-MeOH- H_2O (2:1:1; 85 ml) gelöst, $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (57.84 mmol, 3.0 Äquiv.) wurde bei 0°C zugegeben und das Gemisch 12 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

vermindertem Druck reduziert, der Rückstand in Wasser (50 ml) aufgenommen, mit 1 M HCl auf pH 3 eingestellt und mit Ethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, unter vermindertem Druck konzentriert und anschließend mit Hexan wurde das Produkt auskristallisiert.

Ausbeute: 82%

Stufe-3: tert-Butyl 2-(6-(3-chlor-1H-indol-2-carboxamido)-1H-indol-1-yl)acetat

DIPEA (2.5 Äquiv.), EDCI (2.73 mmol, 1.2 Äquiv.) und HOBt (2.73 mmol, 1.2 Äquiv.) wurden bei 0°C zu einer Lösung aus 3-Chlor-1H-indol-2-carbonsäure (2.27 mmol, 1.0 Äquiv.) in DMF (6 ml) gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. tert-Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat (Intermediat A – Synthese siehe oben) (2.27 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DMF (1 ml) gelöst, unter Rühren zugegeben und die Reaktionsmischung dann 12 h bei 25°C gerührt. Es wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt, mit ges. Ammoniumchloridlösung (20 ml), Wasser (20 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (10-15% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 55%

Stufe-4: tert-Butyl 2-(6-(10-chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)acetat

tert-Butyl 2-(6-(3-chlor-1H-indol-2-carboxamido)-1H-indol-1-yl)acetat (1.41 mmol, 1.0 Äquiv.) und TBAB (1.41 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in 1 N NaOH (12 ml) gelöst, 1,2-Dibromethan (14.18 mmol, 10.0 Äquiv.) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 12 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, unter vermindertem Druck konzentriert und man erhielt das gewünschte Produkt durch säulenchromatographische Reinigung.

Ausbeute: 78%

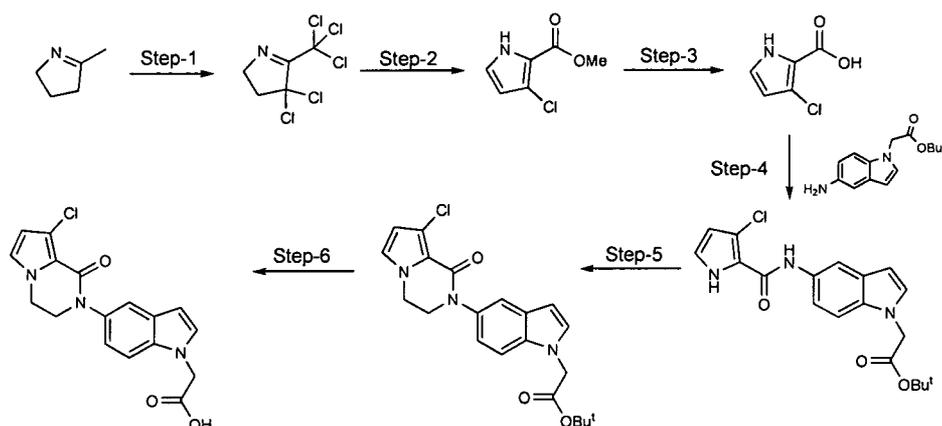
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe-5: 2-(6-(10-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure

tert-Butyl 2-(6-(10-chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)acetat (2.22 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in DCM (15 ml) gelöst, TFA (3 ml) zugegeben und das Gemisch 2 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck konzentriert, der Rückstand in DCM (60 ml) aufgenommen, mit Wasser (25 ml) und ges. NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bis zur Trockene unter vermindertem Druck konzentriert.

Ausbeute: 91%

Baustein E-24: 2-(6-(8-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure



Stufe-1: 4,4-Dichlor-5-(trichloromethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol

5-Methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol (60.2 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in CCl₄ (100 ml) gelöst, bei 0°C wurde N-Chlorsuccinimid (8.0 Äquiv.) portionsweise zugegeben und das Gemisch 72 h auf Siedetemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt, der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit gekühltem (0°C) CCl₄ (2 x 50 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bis zur Trockene konzentriert.

Ausbeute: 90%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe-2: Methyl 3-chlor-1H-pyrrol-2-carboxylat

4,4-Dichlor-5-(trichloromethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (47.4 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde zu einer Lösung aus Natriummethanolat (284.5 mmol, 6.0 Äquiv.) in Methanol (126 ml) gegeben und 1.5 h auf Siedetemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 25°C abgekühlt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck konzentriert, der Rückstand in Diethylether (470 ml) aufgenommen und 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff (Natriumchlorid) wurde abfiltriert, das Filtrat über K₂CO₃ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in DCM (600 ml) aufgenommen, mit 2 N HCl (2 x 150 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritt eingesetzt.

Ausbeute: 83%

Stufe-3: 3-Chlor-1H-pyrrol-2-carbonsäure

Methyl 3-chlor-1H-pyrrole-2-carboxylat (18.86 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in MeOH-H₂O (2:1, 120 ml) gelöst, bei 0°C wurde LiOH.H₂O (75.4 mmol, 4 Äquiv.) zugegeben und das Gemisch 16 h bei 25°C gerührt. Das Methanol wurde unter vermindertem Druck konzentriert, der wässrige Rückstand mit Wasser (60 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl auf pH 3-4 eingestellt und der entstandene Feststoff wurde abfiltriert.

Ausbeute: 90%

Stufe-4: tert-Butyl 2-(5-(3-chlor-1H-pyrrol-2-carboxamido)-1H-indol-1-yl)acetat

DIPEA (4.0 Äquiv.), EDCI (1.5 Äquiv.) und HOBt (1.0 Äquiv.) wurden bei 0°C zu einer Lösung aus 3-Chlor-1H-pyrrol-2-carbonsäure (5.24 mmol, 1.0 Äquiv.) in DCM (25 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei 25°C gerührt und anschließend wieder auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus tert-Butyl 2-(6-amino-1H-indol-1-yl)acetat (Intermediat A – Synthese siehe oben) (5.24 mmol, 1.0 Äquiv.) in DCM (10 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurde mit DCM (200 ml) verdünnt, mit ges. Ammoniumchloridlösung (2 x 50 ml), ges.

Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 50 ml) und ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (6% Methanol in DCM) gereinigt.

Ausbeute: 56%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe-5: tert-Butyl 2-(5-(8-chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)acetat

1,2-Dibromethan (22.7 mmol, 10.0 Äquiv.) wurde zu einer Lösung aus tert-Butyl 2-(5-(8-chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)acetat (2.27 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabutylammoniumbromid (2.27 mmol, 1.0 Äquiv.) in 1 N NaOH (14 ml) gegeben und das Gemisch 12 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (150 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 50 ml) und ges. NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (10-12% Ethylacetat in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 93%

Stufe-6: 2-(5-(8-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure

Eine Lösung aus LiOH.H₂O (4.0 Äquiv.) in Wasser (5 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung aus tert-Butyl 2-(5-(8-chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)acetat (1.5 mmol, 1.0 Äquiv.) in MeOH (20 ml) gegeben und das Gemisch 16 h auf 50°C erwärmt. Das Methanol wurde unter vermindertem Druck konzentriert, der wässrige Rückstand mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2 x 15 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl auf pH 4 eingestellt, wobei das gewünschte Produkt als weißer Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 78%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

5) Synthese der Aminbausteine F

Amin F-01: Dimethyl-(3-piperazin-1-yl-propyl)-amin [877-96-3] kommerziell erhältlich bei z.B. Acros. **Amin F-02:** 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin [12345-34-56] kommerziell erhältlich bei z.B. Aldrich. **Amin F-03:** 3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propyl-amin [4524-96-3] kommerziell erhältlich bei z.B. Fluorochem. **Amin F-05:** 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin [14759-08-1] kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR.

Amin F-07: Dimethyl-(4-phenyl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid

Stufe 1: 1-Benzyl-4-(dimethylamino)piperidin-4-carbonitril

Zu einer Lösung von 150 g (1 Äquiv.) 1-Benzylpiperidin-4-on in 300 ml Methanol wurde 208 g (3 Äquiv.) *N,N*-Dimethyl-amin hydrochlorid, 154 g (3 Äquiv.) Kaliumcyanid in 154 ml Wasser und 1050 ml (7 Äquiv.) einer 40%igen Dimethylamin Lösung gegeben und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden bei 0°C 75 ml (0,5 Äquiv.) konzentrierte Salzsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (20% EtOAc/Hexan) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde der gebildete Feststoff abfiltriert und mit Eiswasser (4 l) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wurde anschließend in Ethylacetat gelöst, mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 165 g (85%) Rohprodukt in Form eines Feststoffs erhalten.

Stufe 2: 1-Benzyl-*N,N*-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-amin

Zu einer Mischung aus 34,5 g (3,5 Äquiv.) Magnesium und 100 ml trockenem Diethylether wurde zunächst etwas Jod und anschließend über einen Zeitraum von 10 min 10 g (0,15 Äquiv.) Brombenzol gegeben und für weitere 10 min gerührt. Nach dem Anspringen der Reaktion wurden 183 g (2,85 Äquiv.) Brombenzol gelöst in 500 ml Diethylether tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h zugegeben und für 15 min nachgerührt. Das soeben hergestellte Grignardreagenz wurde über einen Zeitraum von 2 h mit 100 g (1 Äquiv.) 1-Benzyl-4-(dimethylamino)piperidin-4-carbonitril gelöst in 900 ml Diethylether versetzt und abschließend für 12 h auf 80°C erhitzt. Der

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (10% MeOH/CHCl₃) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt, mit Ethylacetat extrahiert (3x300 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Kieselgel; 1% MeOH/CHCl₃) gereinigt. 30 g (35%) Produkt wurden in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

Stufe 3: Benzyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-phenylpiperidin

Zu 50 g (1 Äquiv.) 1-Benzyl-*N,N*-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-amin wurden über einen Zeitraum von 1 h tropfenweise 500 ml (10 Äquiv.) Cbz-Chlorid gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (10% MeOH/CHCl₃) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde auf 0°C abgekühlt und mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt und das Reaktionsgemisch 3x mit 300 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Kieselgel; 50% EtOAc/Heptan) gereinigt. 12 g (21%) Produkt wurden in Form eines Öls erhalten.

Stufe 4: *tert*-Butyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-phenylpiperidin

Zu einer Lösung von 12 g (1 Äquiv.) Benzyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-phenylpiperidin in 120 ml Ethanol wurden 12,2 g KOH gegeben und die Reaktionsmischung für 48 h zum Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (20% MeOH/CHCl₃) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel vollständig abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat suspendiert, filtriert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mit in Dioxan gelöst, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 11,9 g (1,5 Äquiv.) Boc-Anhydrid versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung mit 3x200 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 8,5 g (77%) Rohprodukt in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Stufe 5: N,N-Dimethyl-4-phenylpiperidin-4-amine dihydrochloride

Zu einer Lösung von *tert*-Butyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-phenylpiperidin in Methanol wurden bei 0°C 10 Äquiv. Acetylchlorid gegeben.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (10% MeOH/ CHCl_3) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt in Form eines Feststoffs erhalten.

Amin F-08: [1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid

Stufe 1: *tert*-Butyloxycarbonyl-4-cyano-4-(dimethylamino)piperidin

Zu einer Lösung von 50 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyloxycarbonyl-4-oxopiperidin in 100 ml Methanol wurden 500 ml (10 Äquiv.) Dimethylamin-Lösung und 109,9 g (5 Äquiv.) Dimethylaminhydrochlorid gegeben und auf 5°C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend, tropfenweise, über einen Zeitraum von 10 min mit 5 ml (0,1 Äquiv.) Salzsäure versetzt und für 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden portionsweise 48,9 g (3 Äquiv.) Kaliumcyanid für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (50% EtOAc/Hexan) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung mit 150 ml Wasser versetzt und 3x mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde Rohprodukt erhalten welches aus Hexan umkristallisiert wurde. 57 g (90%) Produkt wurden in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe 2: *tert*-Butyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin

Zu einer Mischung aus 5,6 g (3 Äquiv.) Magnesium und 20 ml trockenem Diethylether wurde zunächst etwas Jod und anschließend über einen Zeitraum von 10 min 5 g 2-Bromthiophen gegeben und für weitere 10 min gerührt. Nach dem Anspringen der Reaktion wurden 33,5 g (2,6 Äquiv.) 2-Bromthiophen gelöst in 80 ml Diethylether tropfenweise zugegeben und über einen Zeitraum von 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das soeben hergestellte Grignardreagenz wurde tropfenweise zu einer Lösung von 20 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyloxycarbonyl-4-cyano-4-(dimethylamino)piperidin gelöst in 200 ml THF gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (50% EtOAc/Hexan) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt, mit Ethylacetat extrahiert (3x100 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Alox Neutral; 30% EtOAc/Hexan) gereinigt. 6,1 g (25%) Produkt wurden in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

Stufe 3: *N,N*-Dimethyl-4-(thiophen-2-yl)piperidin-4-amin

Durch eine 0°C kalte Lösung von 10 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin in Chloroform wurde für ~ 1 h HCl-Gas geleitet. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser versetzt, mit Na₂CO₃ auf pH ~8 eingestellt und abschließend mit 15% IPA/CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 6 g (89%) Produkt in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

Stufe 4: *tert*. Butyl 2-(4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin-1-yl)ethylcarbammat

Zu einer Lösung von 7 g (1 Äquiv.) *N,N*-Dimethyl-4-(thiophen-2-yl)piperidin-4-amin in 40 ml THF wurden 11,1 g (1,5 Äquiv.) *tert*-Butyl-2-bromoethylcarbammat gelöst in 65 ml THF und 9,19 g (2 Äquiv.) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 6 h auf 70°C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (20% MeOH/CHCl₃) kontrolliert.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel vollständig abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase mit 20% IPA/CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Kieselgel; 10% MeOH/CHCl₃) gereinigt. 9 g (76%) Produkt wurden in Form eines Öls erhalten.

Stufe 5: 1-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-4-(thiophen-2-yl)piperidin-4-amin tris hydrochlorid

Durch eine 0°C kalte Lösung von 9 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyl 2-(4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin-1-yl)ethylcarbammat in Chloroform wurde für ~ 30 min HCl-Gas geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (10% MeOH/CHCl₃) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 9 g (97%) Produkt wurden in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

Amin F-09: Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-amin

Stufe 1: *tert*-Butyl 3-hydroxypropyl(methyl)carbammat

Zu einer 0°C kalten Lösung von 50 g (1 Äquiv.) 3-Aminopropan-1-ol in 500 ml THF wurden portionsweise 84,2 g (1,2 Äquiv.) Natriumcarbonat gefolgt von 100 ml Wasser gegeben. Über einen Zeitraum von 30 min wurden tropfenweise 156,5 ml (1,02 Äquiv.) Di-*tert*-butyl dicarbonate zu der 0°C kalten Lösung gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (10% MeOH/CHCl₃) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mit 300 ml Wasser versetzt und mit 2 x 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 116 g (100%) Produkt wurden in Form eines Öls erhalten.

Stufe 2: *tert*-Butyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propylcarbamat

Zu einer Lösung von 23 g (1 Äquiv.) *tert*. Butyl 3-hydroxypropylcarbamate in 230 ml Dichlormethan wurden 11,6 g (1,3 Äquiv.) Imidazol gegeben. Die Reaktionslösung wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt, und anschließend auf 0°C abgekühlt. Zu dieser 0°C kalten Lösung wurden 21,79 g (1,1 Äquiv.) TBDMSCl gegeben, nach Beendigung der Zugabe wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (30% EtOAc/Hexan) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, das Filtrat mit 200 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 32 g (84%) Produkt wurden in Form eines Öls erhalten.

Stufe 3: *tert*-Butyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl(methyl)carbamate

Zu einer 0°C kalten Mischung aus 20,7 g (5 Äquiv.) Natriumhydrid und 300 ml THF wurden tropfenweise 50 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propylcarbamate gelöst in 200 ml THF gegeben. Nach aufwärmen der Reaktionsmischung auf 10°C wurden tropfenweise 32,3 ml (3 Äquiv.) Methyljodid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (30% EtOAc/Hexan) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 48 g (92%) Produkt wurden in Form eines Öls erhalten.

Stufe 4: *tert*. butyl 3-hydroxypropyl(methyl)carbamate

Zu einer 0°C kalten Lösung von 95,6 g (1 Äquiv.) *tert*. Butyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl(methyl)carbamate gelöst in 386 ml THF wurden über einen Zeitraum von 45 min 482,5 ml (5 Äquiv.) Essigsäure gelöst in 386 ml Wasser

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Da das Edukt noch nicht vollständig umgesetzt war wurde auf 0°C abgekühlt, über einen Zeitraum von 20 min 50 ml verdünnte Essigsäure zugegeben und für 1 h bei 0°C weitergerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (10% EtOAc/Hexan) kontrolliert.

Nach fast vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck konzentriert, mit ges. Na₂CO₃-Lösung auf pH ~9 eingestellt und mit 10% IPA/CH₃Cl extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Kieselgel; 10% EtOAc/Hexan) gereinigt. 40 g (66%) Produkt wurden in Form eines farblosen Öls erhalten.

Stufe 5: *tert*-Butyl methyl(3-oxopropyl)carbamat

Zu einer 0°C kalten Mischung von 20 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyl 3-hydroxypropyl(methyl)carbamate in 200 ml Dichlormethan und 17,7 g (2 Äquiv.) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser wurde eine katalytische Menge TEMPO gegeben. Anschließend wurden über einen Zeitraum von 30 min 140 ml (7 Äquiv.) NaOCl tropfenweise zu der 0°C kalten Lösung gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch für 15 min weiter bei 0°C gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (40% EtOAc/Hexan) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit 150 ml Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 16 g (85%) Produkt in Form eines gelblichen Öls erhalten.

Stufe 6: *N,N*-Dimethyl-4-(thiophen-2-yl)piperidin-4-amin bis hydrochlorid

Durch eine 0°C kalte Lösung von 6 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin in 120 ml Chloroform wurde für 1 h HCl-Gas geleitet. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (75% EtOAc/Hexan) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 5,3 g (98%) Produkt in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe 7: *tert*-Butyl 3-(4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin-1-yl)propyl(methyl)carbammat

Zu einer Lösung von 7,5 g (1 Äquiv.) *N,N*-Dimethyl-4-(thiophen-2-yl)piperidin-4-amin bis hydrochlorid in 75 ml Methanol wurden bei 0°C 6,4 g (1,3 Äquiv.) *tert*-Butyl methyl(3-oxopropyl)carbammat gegeben und die Reaktionsmischung für 15 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden portionsweise 4,9 g (3 Äquiv.) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und für 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (20% MeOH/CHCl₃) kontrolliert. Da die Umsetzung noch nicht vollständig war wurde der pH des Reaktionsgemisches mittels Essigsäure auf 5-6 eingestellt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach nun vollständigem Umsatz wurde das Methanol abdestilliert, mit Wasser versetzt, die erhaltene Mischung mit IPA/Chloroform (2x 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Kieselgel; 5% MeOH/CHCl₃) gereinigt. 8,5 g (84%) Produkt wurden erhalten.

Stufe 8: *N,N*-Dimethyl-1-(3-(methylamino)propyl)-4-(thiophen-2-yl)piperidin-4-amin tris hydrochlorid

Durch eine 0°C kalte Lösung von 1,5 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyl 3-(4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin-1-yl)propyl(methyl)carbammat in 30 ml Chloroform wurde für ~ 30 min HCl-Gas geleitet. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (20% MeOH/CHCl₃) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 1,5 g (98%) Produkt wurden nach Verreiben mit Diethylether in Form eines weißen Feststoffs erhalten. Die entsprechende Freie Base wurde unter Verwendung von Kaliumhydroxid freigesetzt.

Amin F-10: Dimethyl-(4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid

Stufe 1: *tert*-Butyloxycarbonyl-4-cyano-4-(dimethylamino)piperidin

Zu einer Lösung von 50 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyloxycarbonyl-4-oxopiperidin in 100 ml Methanol wurden 500 ml (10 Äquiv.) Dimethylamin-Lösung und 109,9 g (5 Äquiv.) Dimethylaminhydrochlorid gegeben und auf 5°C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend, tropfenweise, über einen Zeitraum von 10 min mit 5 ml (0,1

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Äquiv.) Salzsäure versetzt und für 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurden portionsweise 48,9 g (3 Äquiv.) Kaliumcyanid für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionsmischung mit 150 ml Wasser versetzt und 3x mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde Rohprodukt erhalten welches aus Hexan umkristallisiert wurde. 57 g (90%) Produkt wurden in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Stufe 2: *tert*-Butyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin

Zu einer Mischung aus 5,6 g (3 Äquiv.) Magnesium und 20 ml trockenem Diethylether wurde zunächst etwas Jod und anschließend über einen Zeitraum von 10 min 5 g 2-Bromthiophen gegeben und für weitere 10 min gerührt. Nach dem Anspringen der Reaktion wurden 33,5 g (2,6 Äquiv.) 2-Bromthiophen gelöst in 80 ml Diethylether tropfenweise zugegeben und über einen Zeitraum von 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das soeben hergestellte Grignardreagenz wurde tropfenweise zu einer Lösung von 20 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyloxycarbonyl-4-cyano-4-(dimethylamino)piperidin gelöst in 200 ml THF gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt, mit Ethylacetat extrahiert (3x100 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Alox Neutral; 30% EtOAc/Hexan) gereinigt. 6,1 g (25%) Produkt wurden in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

Stufe 3: *N,N*-Dimethyl-4-(thiophen-2-yl)piperidin-4-amine bishydrochloride

Durch eine 0°C kalte Lösung von 10 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyloxycarbonyl-4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)piperidin in Chloroform wurde für ~ 1 h HCl-Gas geleitet. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser versetzt, mit Na₂CO₃ auf pH ~8 eingestellt und abschließend mit 15% IPA/CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 6 g (89%) Produkt in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Amin F-11: Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenyl-piperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid

Stufe 1: *tert*-Butyl 3-(4-(dimethylamino)-4-phenylpiperidin-1-yl)propyl(methyl)carbammat

Zu einer Lösung von 11 g (1 Äquiv.) *N,N*-Dimethyl-4-phenylpiperidin-4-amin dihydrochlorid in 110 ml Methanol wurden bei 0°C 11,1 g (1,3 Äquiv.) *tert*-Butyl methyl(3-oxopropyl)carbammat gegeben und die Reaktionsmischung für 15 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden portionsweise 6,2 g (3 Äquiv.) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde mittels Essigsäure auf pH 5-6 eingestellt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (20% MeOH/CHCl₃) kontrolliert. Da die Umsetzung noch nicht vollständig war wurden 2,4 g Natriumcyanoborhydrid zugegeben, das erhaltene Reaktionsgemisch mittels Essigsäure auf pH 5-6 eingestellt und für 60 min bei Raumtemperatur gerührt.

Nach nun vollständigem Umsatz wurde das Methanol abdestilliert, mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch gestellt, die erhaltene Mischung mit Chloroform (3x 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde säulenchromatographisch (Kieselgel; 5% MeOH/CHCl₃) gereinigt. 9 g (60%) Produkt wurden erhalten.

Stufe 2: *N,N*-Dimethyl-1-(3-(methylamino)propyl)-4-phenylpiperidin-4-amin hydrochlorid

Durch eine 0°C kalte Lösung von 9 g (1 Äquiv.) *tert*-Butyl 3-(4-(dimethylamino)-4-phenylpiperidin-1-yl)propyl(methyl)carbammat in 100 ml Chloroform wurde für 1 h HCl-Gas geleitet. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (20% MeOH/CHCl₃) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 10 g (100%) Produkt wurden nach verreiben mit Diethylether in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Amin F-12: [4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-amin Hydrochlorid

Stufe 1: 4-(Azetidin-1-yl)-4-phenylcyclohexanon oxim

Eine Lösung von 4-(Azetidin-1-yl)-4-phenylcyclohexanon (8.4 g) in Methanol (84 ml), Wasser (84 ml) und Natriumhydrogencarbonat (10.08 g) wurde bei Raumtemperatur für 5 min gerührt, anschließend portionsweise mit Hydroxylamin Hydrochlorid (6.95 g) versetzt und für 8 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurden weitere 0.4 Äquiv. von Natriumhydrogencarbonat und Hydroxylamin Hydrochlorid zugegeben und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abschließend unter vermindertem Druck konzentriert, die organische Phase separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um das gewünschte Rohprodukt zu erhalten. Ausbeute: 6 g (67% roh)

Stufe 2: [4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-amin

Zu einer Lösung des soeben erhaltenen Oxims (6 g) in Methanol (60 ml) wurde Raney Nickel (2 g) gefolgt von Ammoniak (30 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoff Atmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Methanol wurde abdestilliert, der feste Rückstand mit Ethylacetat / Hexan gewaschen, getrocknet und aufgereinigt um das gewünschte Produkt zu erhalten. Ausbeute: 5 g (88 %)

Amin F-13: 2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid

(i): *tert*-butyl 2-(Piperidin-4-yl)ethylcarbammat (0,2 g, 0,876 mmol), 4-Chlorpyridiniumchlorid (0,197 g, 1,314 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (0,37 ml, 2,19 mmol) wurden in 2-Propanol (10 ml) 15 h refluxiert. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) und Ethylacetat (50 ml) wurden zugegeben, Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) mit Ethylacetat / Dichlormethan / Methanol / Ammoniak (25% aq) 400 / 100 / 50 / 1 gereinigt. Ausbeute: 80 mg, 30%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

(ii): Zu einer Lösung *tert*-butyl 2-(1-(Pyridin-4-yl)piperidin-4-yl)ethylcarbamate (0,12 g, 0,393 mmol) in Methanol (3 ml) wurde bei Raumtemperatur Chlorwasserstoff (1,25 M Lösung in Methanol, 1,25 ml) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: quantitativ

Amin F-14: 3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid

(i): *tert*-butyl 3,9-Diazaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (1 g, 3,931 mmol), 4-Chlorpyridiniumchlorid (1,765 g, 11,794 mmol) und Triethylamin (2,2 ml, 15,725 mmol) wurden in 1-Butanol (50 ml) 15 h refluxiert. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (30 ml) und Ethylacetat (80 ml) wurden zugegeben, Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) mit Ethylacetat / Hexan / Methanol / Ammoniak (25% aq) 400 / 40 / 40 / 1 gereinigt.

Ausbeute: 0,52 g, 39%

(ii): *tert*-butyl 9-(Pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (0,52 g, 1,569 mmol) wurde mit Chlorwasserstoff in Methanol (1,25 mol/l, 6,3 ml) versetzt und 1 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethanol (3 ml) aufgenommen und gekühlt. Aceton (80 ml) wurde zugegeben und 30 min im Eisbad gerührt. Der Niederschlag wurde abgesogen, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,4 g, 83 %

Alternativ kann die Boc-Abspaltung auch in Gegenwart von TFA in DCM durchgeführt werden.

Amin F-15: (1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl-amin dihydrochlorid

(i) Zu einer Lösung von *tert*-Butyl piperidin-4-ylmethylcarbamate (3g, 15 mmol) in DMSO wurde unter Schutzgasatmosphäre Kaliumcarbonat (3 Äquiv.), L-Proline (0.4 Äquiv.), CuI (0.2 Äquiv.) und 4-Bromo pyridine (1 Äquiv.) gegeben. Das

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden auf 100 °C erhitzt, nach abkühlen auf Raumtemperatur mit Ethylacetat und gesättigter Natriumchloridlösung verdünnt, über Celite filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen. Die Phasen wurden getrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. Ausbeute 30%

(ii) *tert*-butyl (1-(pyridin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate (7 g, 24.4 mmol) wurde in Methanol gelöst, im Eisbad gekühlt, mit Acetylchlorid (8.6 ml, 121.8 mmol) versetzt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser / Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (zweimal) gewaschen und an der Gefriertrocknung getrocknet. Ausbeute: quantitativ

Amin F-16: 1-(4-Fluorphenyl)-piperazin [16141-90-5] kommerziell erhältlich bei z.B. Aldrich. **Amin F-17: 2-Piperazin-1-yl-pyrimidin** [20980-22-7] kommerziell erhältlich bei z.B. Aldrich. **Amin F-18: 1-Pyridin-4-yl-piperazin** [1008-91-9] kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR.

Amin F-19: 4-Pyridin-3-yl-piperidin-4-ol

(i) (Apparatur: 1 l-Dreihalskolben mit Stickstoff-Ballon) Magnesium (5.7 g) wurde in wasserfreiem Ether (125 ml) vorgelegt, 1,1-Dibromethan (0.5 g) und Isopropylchlorid (17.3 ml) wurden zugetropft und es wurde 15 min gerührt um das Magnesium zu initiieren. Eine Lösung aus 3-Brompyridin (25 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (400 ml) wurde über 20 min bei 40°C zugetropft, dann wurde 2 h refluxiert. Abschliessend wurde über 20 min bei 40°C eine Lösung aus 1-Benzylpiperidin-4-on (30 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle: 10% Methanol in Chloroform. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit Wasser (50 ml) hydrolysiert und über Celite filtriert. Es wurde mit Dichlormethan (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Alox neutral) mit 5% Methanol in Chloroform gereinigt. Ausbeute: 8.2 g (19.3%)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

(ii) (Apparatur: 1 l-Dreihalskolben mit Kühler) Zu einer Lösung aus 1-Benzyl-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-ol (32 g) in Methanol (220 ml) wurde Palladium auf Kohle (10%, katalytische Menge) gegeben, gefolgt von Ammoniumformat-Lösung (22.7 g in 50 ml Wasser). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 68°C refluxiert. Dünnschichtchromatographische Kontrolle: 20% Methanol in Chloroform. Es wurde über Celite filtriert, das Filtrat wurde unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Aceton (100 ml) gewaschen um die gewünschte Verbindung sauber zu erhalten. Ausbeute: 17.3 g (81.3%)

Amin F-20: 4-Pyridin-2-yl-piperidin-4-ol [50461-56-8] kommerziell erhältlich bei z.B. Tyger Scientific. **Amin F-21:** 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin [436099-90-0] kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR. **Amin F-22:** 1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin [735262-46-1] kommerziell erhältlich bei z.B. Otava. **Amin F-23:** 3-(4-Fluorphenyl)-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid (MDL No.: MFCD05861564) kommerziell erhältlich bei z.B. ASW MedChem.

Amin F-24: 4-Piperidin-4-yloxy-pyridin hydrochlorid

(i) Zu einer Lösung von 4-Hydroxypyridin (3 g, 31.546 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurden bei Raumtemperatur *tert*-Butyl-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (6.348 g, 31.546 mmol) und Triphenylphosphin (10.256 g, 39.432 mmol) hinzugegeben. Anschließend wurde Diisopropyl-azodicarboxylat (7.66 ml, 39.432 mmol) hinzugegeben und das Gemisch dann 15 h bei 55 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt (50 ml) und mit Ethylacetat (4 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel) mit Ethylacetat / Hexan (4:1) gereinigt. Ausbeute: 4.11 g (46%)

(ii) Zu einer Lösung *tert*-Butyl 4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-carboxylat (4.1 g, 14.727 mmol) in Methanol (10 ml) wurde bei Raumtemperatur Chlorwasserstoff (47 ml, 59 mmol, 1.25 M Lösung in Methanol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in ein

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

wenig Ethanol aufgenommen und mit Diethylether versetzt. Anschließend wurde 30 min im Eisbad gekühlt und der entstandene Feststoff abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 3.46 g (93%)

Amin F-25: 1-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on

hydrochlorid (MDL No: MFCD08460813) kommerziell erhältlich bei z.B. ASW

MedChem. **Amin F-26: 3-[(4-Fluorphenyl)-methyl]-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on**

hydrochlorid (MDL No: MFCD08461093) kommerziell erhältlich bei z.B. ASW

MedChem. **Amin F-27: 3-Benzyl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid**

(MDL No: MFCD02179153) kommerziell erhältlich bei z.B. ASW MedChem. **Amin F-**

28: 3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan (MDL No: MFCD04115133) kommerziell erhältlich bei z.B. Tyger.

Amin F-29: 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-4-yl]-pyridin dihydrochlorid

(i) Zu einer Lösung von 3-Brompyridin (7.94 g, 1 Äquiv.) in trockenem THF (1600 ml) wurde bei -70°C n-Butyllithium (2 Äquiv.) gegeben und bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. Anschließend wurde bei -70°C eine Lösung aus N-Boc-Piperidon (10 g, 1 Äquiv.) in THF (400 ml) zugegeben und bei dieser Temperatur für 2 h gerührt (DC-Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und anschließend langsam auf RT erwärmt. Es wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM / Methanol, 9 : 1) aufgereinigt.

(ii) Der Alkohol (2 g) wurde in Benzol (20 ml) gelöst, bei 25°C mit Natriumamid (10 Äquiv.) versetzt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde anschließend 1-(2-Chlorethyl)pyrrolidin (1.2 Äquiv.) zugegeben und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde auf 0°C abgekühlt und mit Eis hydrolysiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM / Methanol, 95 : 5) aufgereinigt.

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

(iii) *tert*-Butyl 4-(pyridin-3-yl)-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)piperidin-1-carboxylat (12.7 g, 33.82 mmol) wurde in Methanol (80 ml) gelöst, im Eisbad gekühlt und mit Acetylchlorid (12 ml, 169.1 mmol) versetzt. Nach 3 h war die Reaktion laut DC-Kontrolle (Dichlormethan / Methanol 9 / 1) beendet, das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser / Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (zweimal) gewaschen und an der Gefriertrocknung getrocknet.

Ausbeute: quantitativ

Amin F-30: 2-(Pyridin-4-yl-methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan dihydrochlorid

(i): *tert*-Butyl 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (5 g, 25,214 mmol) und Pyridin-4-carbaldehyd (2,97 g, 27,74 mmol) wurden in Dichlormethan (650 ml) vorgelegt, mit Natriumtriacetoxyborhydrid (10,6 g, 50,43 mmol) und Eisessig (0,14 ml, 2,521 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase 2x mit Diethylether extrahiert: Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol).

Ausbeute: 5,8 g, 79%

(ii): *tert*-butyl 5-(pyridin-4-ylmethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (5.8 g, 20.0 mmol) wurde in Methanol (50 ml) gelöst, im Eisbad gekühlt und mit Acetylchlorid (7.1 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, die wässrige Phase 2x mit Dichlormethan gewaschen, eingefroren und das Wasser unter Gefriertrocknung entfernt.

Ausbeute: 5.2 g, 99%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Amin **F-31** wurde aus *tert*-Butyl 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate durch Umsetzung mit dem entsprechenden Aldehyd und anschließender Schutzgruppenabspaltung analog zu Amin **F-31** hergestellt.

Amin	Aldehyd	Ausbeute (nach 2 Stufen)
2-[(4-Fluorphenyl)-methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan dihydrochlorid (F-31)	4-Fluor benzaldehyd	77%

Amin F-32: (1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid (MDL No: MFCD06797043) kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR. **Amin F-33:** 4-Phenyl-2,4,8-triazaspiro[4.5]decan-1-on (MDL No: MFCD00005977) kommerziell erhältlich bei z.B. ABCR.

Amin F-34: N-[[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-4-yl]-methyl]-pyridin-4-carbonsäure amid dihydrochlorid

Stufe 1: Zu einer methanolischen Lösung (20 ml) von N-Benzyl piperidon (52,9 mmol) wurden Wasser (1,2 ml), N-Methylpiperazin (1 Äqu.) Essigsäure (1 Äqu.) und KCN(1,1 Äqu.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 25 °C gerührt, es fiel ein Feststoff aus. Der Ansatz wurde anschließend mit 35% Ammoniumhydroxid (300 ml) und Eis (100 g) versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Ausbeute: 45%

Stufe 2: Zu einer kalten (0°C) Suspension von LiAlH (3 Äqu.) in THF (2 ml / mmol) unter Argon-Atmosphäre wurde tropfenweise eine Lösung von konz. H₂SO₄ (1,5 Äqu.) in THF (1 ml / mmol) zugegeben (sehr exotherm). Die Suspension wurde für 90 min. bei 25 °C gerührt und anschließend auf 0°C gekühlt. Zu dieser kalten Reaktionsmischung wurde die Cyano-Komponente (1 Äqu.) in THF (2 ml / mmol) zutropft und nach vollständiger Zugabe für 12 h auf 50°C erwärmt (DC-Kontrolle). Der Ansatz wurde vorsichtig mit einer ges. Natriumsulfat Lösung gequench und durch Celite filtriert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen, die organische

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Phase über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Es wurde das rohe Amin erhalten, das ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. Ausbeute: 79%

Stufe 3: Zu einer Lösung desamins aus der zweiten Stufe (74,5 mmol) in Dichlormethan (5 ml / mmol) wurden bei 0°C TEA (5 Äqu.) und Trifluoressigsäureanhydrid (2 Äqu.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle). Es wurde mit Dichlormethan verdünnt, nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Einengen unter reduziertem Druck ergab das Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatografie (10% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde. Ausbeute: 64%

Stufe 4: Eine Lösung vom benzylierten Produkt der dritten Stufe (19 g) in Methanol (285 ml) wurde unter Argon entgast. Hierzu wurden Pd(OH)₂ 10% (9,5 g) und AcOH (7,6 ml) gegeben und die Mischung für 16 h bei Normaldruck hydriert (DC- und LCMS-Kontrolle). Es wurde durch Celite filtriert, der Rückstand mit Methanol gewaschen und die vereinigten organischen Phasen unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. Ausbeute: 14,8 g (quantitativ)

Stufe 5: Zu einer Lösung desamins aus der vierten Stufe (14,8 g, 48 mmol) in Dichlormethan (240 ml) wurden bei 0°C DIPEA (1,5 Äqu.) und boc-Anhydrid (1,2 Äqu.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei RT gerührt. Es wurde mit Dichlormethan verdünnt, nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Einengen unter reduziertem Druck ergab das Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatografie (10% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde. Ausbeute: 12,5 g (63%)

Stufe 6: Zu einer Lösung vom Boc-geschützten Produkt der fünften Stufe in Methanol (80 ml) wurde bei 0°C 1N NaOH (120 ml) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle). Es wurde mit Ethylacetat verdünnt, die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach trocknen über Natriumsulfat wurde die organische Phase unter reduziertem Druck eingeeengt und

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. Ausbeute: 7,7 g (83%)

Stufe 7: Zu einer kalten (0°C) Lösung der Aminokomponente aus der sechsten Stufe (1 Äqu.) in Dichlormethan wurden Triethylamin (2,5 Äqu.) und Isonicotinoylchlorid hydrochloride (1 Äqu.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle). Es wurde mit zerstoßenem Eis gequenchet, mit Dichlormethan verdünnt und die org. Phase nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach trocknen über Natriumsulfat wurde die organische Phase unter reduziertem Druck eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatografie (Aluminiumoxid neutral, Methanol in Dichlormethan 1:9) gereinigt. Ausbeute: 70%

Stufe 8: Zu einer Lösung vom Boc-geschützten Produkt der siebten Stufe in Dioxan (2 ml / mmol) wurde bei 0°C HCl in Dioxan (2M, 6 ml / mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, unter Inertgas mit Ether gewaschen (sehr hygroskopisch!!) und anschließend im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 80%

Amin F-35: 1-(Pyridin-2-yl-methyl)-[1,4]diazepan [247118-06-5] kommerziell erhältlich bei z.B. ChemCollect. **Amin F-36:** 4-Pyrrolidin-3-yl-pyridin [150281-47-3] kommerziell erhältlich bei z.B. Interchim. **Amin F-37:** Piperazin-1-yl-pyridin-3-yl-methanon [39640-08-9] kommerziell erhältlich bei z.B. Fluorochem.

Amin F-38: 8-(Pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan Dihydrochlorid

Die Synthese wurde analog der Synthese von Amin F-14 durchgeführt.

Hierzu wurde in Stufe (i) tert-Butyl 2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-carboxylat mit 4-Chlorpyridiniumchlorid umgesetzt (Ausbeute: 22%). Anschließend wurde in Stufe (ii) die Boc-Schutzgruppe abgespalten. Nach Beendigung der Reaktion und Entfernen des Methanols unter Vakuum, der Rückstand in Ethanol aufgenommen, gekühlt und mit Aceton versetzt. Die resultierende Suspension wurde 30 min im Eisbad gerührt, der Niederschlag abgesogen, mit Aceton gewaschen und unter Vakuum getrocknet (Ausbeute: 92%).

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Amin F-39: 3-(Pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en Bis(2,2,2-trifluoracetat)

Stufe (i): tert-Butyl 4-methylenpiperidin-1-carboxylat

In einer ausgeheizten, mit Schutzgas gefluteten Apparatur wurde Methyltriphenylphosphoniumbromid (53,82 g, 150 mmol) in Diethylether (300 ml) aufgeschlämmt und auf 0°C gekühlt. Kalium-tert-butylat (15,78 g, 140 mmol) wurde portionsweise zugegeben, die Suspension 30 min gerührt. Boc-4-piperidon (20 g, 100 mmol), gelöst in Diethylether (200 ml), wurde langsam zugetropft, dann auf Raumtemperatur erwärmt und 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt und mit Ammoniumchlorid-Lösung (300 ml, 10%) versetzt, nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Ether (3 x 200 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) mit Ether / Hexan (1 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 18,57 g (93%)

Stufe (ii): tert-Butyl 3-(pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carboxylat

(a): (Z)-N-Hydroxyisonicotinimidoylchlorid : Pyridin-4-carbaldoxim (1 g, 8,19 mmol) wurde in DMF (10 ml) gelöst, eine Lösung von N-Chlorsuccinimid (1,31 g, 9,83 mmol) in DMF (5 ml) wurde langsam zugetropft, die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (dünnschichtchromatographische Kontrolle, hier 6 h) wurden Diethylether (50 ml) und Wasser (20 ml) zugegeben, Phasentrennung, Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (5 x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingeeengt. Die Rohsubstanz wurde ohne weitere Reinigung und Analytik umgesetzt.

Ausbeute: 0,74 g (100%)

(b): tert-Butyl-4-methylenpiperidin-1-carboxylat (0,7 g, 3,55 mmol) wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und unter Schutzgas auf 0°C gelöst. (Z)-N-

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Hydroxyisonicotinimidoylchlorid (1,67 g, 10,64 mmol), gelöst in Dichlormethan (15 ml), wurde zugegeben, gefolgt von Triethylamin (1,2 ml, 8,5 mmol) in Dichlormethan (10 ml). Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 15 h gerührt. Es wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und mit Wasser, 10%iger Citronensäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (je 30 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) mit Ethylacetat / Hexan 10 / 1 gereinigt.
Ausbeute: 0,48 g (42%)

Stufe (iii): 3-(Pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en Bis(2,2,2-trifluoracetat)

tert-Butyl 3-(pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carboxylat (0,48 g, 1,5 mmol) wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst, gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (1,2 ml, 15 mmol) versetzt. Nach 2 h refluxieren wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit je 30 ml Toluol und Methanol co-evaporiert.
Ausbeute: 0,74 g (100%)

Amin F-40: 6-(Piperidin-1-ylmethyl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Trihydrochlorid

Stufe (i): 2,2,2-Trifluor-1-(6-(piperidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)ethanon

2-(2,2,2-Trifluoracetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-carbaldehyd (2 g, 7,78 mmol) und Piperidin (660 mg, 7,78 mmol) wurden in 1,2-Dichlorethan (24 ml) gelöst und mit Natriumtriacetoxyborhydrid (2,29 g, 10,89 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h gerührt, anschließend mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat / Dichlormethan / Methanol 10:1:1 + Ammoniaklösung (25% aq)) aufgereinigt.
Ausbeute: 1,88 g (74%)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe (ii): 6-(Piperidin-1-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Dihydrochlorid
2,2,2-Trifluor-1-(6-(piperidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)ethanon (1.88 g, 5.76 mmol) wurde in Methanol (23 ml) gelöst, Kaliumcarbonat (1.99 g, 14.4 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser (15 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in einem Aceton / Diethylether Gemisch aufgenommen und mit 2 M Chlorwasserstoff in Diethylether (3 Äquiv.) das Hydrochlorid gefällt, welches abgesogen im Vakuum getrocknet wurde.

Ausbeute: 1.62 g (93%)

Stufe (i): tert-Butyl 3-(6-(piperidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

6-(Piperidin-1-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Dihydrochlorid (0,5 g, 1,65 mmol), Triethylamin (0,57 ml, 4,12 mmol) und tert-Butyl-3-oxopyrrolidin-1-carboxylat (305 mg, 1,65 mmol) wurden in 1,2-Dichlorethan (13 ml) gelöst und mit Natriumtriacetoxyborhydrid (480 mg, 2,309 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt und anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung (1 x) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat / Methanol / Amoniak (25% aq), (200:20:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,55 g (83%)

Stufe (ii): 6-(Piperidin-1-ylmethyl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Trihydrochlorid

tert-Butyl 3-(6-(piperidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (0,55 g, 1,38 mmol) wurde mit 1,25 M Chlorwasserstoff in Methanol (11 ml) versetzt und 3 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethanol/Aceton (5 ml) aufgenommen. Anschließend wurde Diethylether

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

(20 ml) hinzugegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,41 g (73%)

Amin F-41: 2-(Pyridin-4-yl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan Dihydrochlorid

Die Synthese wurde analog der Synthese von Amin F-14 durchgeführt.

Hierzu wurde in Stufe (i) tert-butyl 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carboxylat mit 4-Chlorpyridiniumchlorid umgesetzt (Ausbeute: 50%). Anschließend wurde in Stufe (ii) die Boc-Schutzgruppe abgespalten. Nach Beendigung der Reaktion und Entfernen des Methanols unter Vakuum wurde der Rückstand in Ethanol aufgenommen, gekühlt und mit Aceton versetzt. Die resultierende Suspension wurde 30 min im Eisbad gerührt, der Niederschlag abgesogen, mit Aceton gewaschen und unter Vakuum getrocknet. (Ausbeute: 73%).

Amin F-42: 9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid

Stufe (i): tert-Butyl 9-(azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat

tert-Butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (Stufe (iv) Amin-F43) (1 g, 3,74 mmol) und Azetidin (0,25 ml, 3,74 mmol) wurden in 1,2-Dichlorethan (15 ml) vorgelegt und mit Natriumtriacetoxyborhydrid (1,1 g, 5,23 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (1 x) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat / Methanol / Ammoniak (25% aq), 100:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1 g (89%)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe (ii): 9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan

tert-Butyl 9-(azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (1 g, 3,24 mmol) wurde mit Chlorwasserstoff in Methanol (1,25 mol/l, 15,5 ml) versetzt und 45 min refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in einer geringen Menge Ethanol gelöst. Anschließend wurde durch Zugabe von Aceton ein Feststoff ausgefällt, schließlich Diethylether hinzugegeben und der entstandene Niederschlag abgesogen.

Ausbeute: 0,87 g (95%)

Amin F-43: 9-(Pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid

Stufe (i): 1-(Benzyloxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure

Zu Piperidin-4-carbonsäure (25 g) in THF (75 ml) wurde Wasser (75 ml) gegeben, gefolgt von Natriumbicarbonat (30,8 g). Das Gemisch wurde auf 0°C gekühlt und Cbz chlorid (38,9 ml) hinzuge tropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 5 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständiger Umsetzung wurde das organische Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser (200 ml) aufgenommen, mit Ethylacetat (2 × 150 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter wässriger HCl Lösung sauer gestellt und mit Ethylacetat extrahiert.

Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert.
Ausbeute: 48,5 g (96%)

Stufe (ii): 1-Benzyl 4-methyl piperidin-1,4-dicarboxylat

1-(Benzyloxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure (48,5 g) in Methanol (485 ml) wurde auf 0°C gekühlt und Thionylchlorid (13,34 ml) hinzuge tropft. Das Gemisch wurde anschließend 20 min refluxiert (DC-Kontrolle). Nach vollständiger Umsetzung wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser (15 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (2 × 150 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert.

Ausbeute: 38 g (67%)

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

Stufe (iii): Benzyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat

Eine Lösung 1-Benzyl 4-methyl piperidin-1,4-dicarboxylat (10 g) in Toluol (100 ml) unter Stickstoff wurde auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde DIBAL-H (60,9 ml) bei -78°C hinzugegeben und das Gemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt (DC-Kontrolle). Aufgrund unvollständiger Umsetzung wurde weitere 0.2 eq DIBAL-H hinzugegeben und weitere 30 min gerührt (DC-Kontrolle: etwas Edukt und der entsprechende Alkohol waren zu erkennen). Zu dem Reaktionsgemisch wurden langsam bei -78°C Methanol (40 ml), gefolgt von ges. Natriumchloridlösung (40 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat (3×75 ml) extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, 20% Ethylacetat / Hexan).

Ausbeute: 4,3 g (49%)

Stufe (iv): Benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-en-3-carboxylat

Methylvinylketon (1.64 ml), Ethanol (5 ml) and Wasser (5 ml) wurden zu Benzyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (5 g) gegeben. Anschließend wurde das Gemisch zu einer kochenden Lösung Kaliumhydroxid (0,22 g) in Ethanol (10 ml) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch 1 h refluxiert (DC-Kontrolle). Nach vollständiger Umsetzung wurde das Gemisch auf Wasser (25 ml) gegeben und mit Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, 25% Ethylacetat / Hexan).

Ausbeute: 2,8 g (46%)

Stufe (v): tert-Butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat

Boc-Anhydrid (9,4 ml) und Kaliumcarbonat (7,56 g) wurden zu Benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-en-3-carboxylat (8,2 g) in EtOH / Wasser (9:1) (200 ml) gegeben. Anschließend wurde Pd/C (1 g) hinzugegeben und 4 h bei 80 psi hydrogenolysiert (DC-Kontrolle). Nach vollständiger Umsetzung wurde das Gemisch über Celite filtriert und mit Ethanol und Ethylacetat nachgespült. Das Filtrat wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, 20% Ethylacetat / Hexan).
Ausbeute: 2,92 g, 40%

Stufe (vi): tert-Butyl 9-hydroxy-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat

tert-Butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (1,5 g) wurde in THF (7,5 ml) gelöst und auf -5°C gekühlt. Anschließend wurde NaBH_4 (0,212 g) hinzugegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt (DC- Kontrolle). Nach vollständiger Umsetzung wurde zu dem Gemisch Essigsäure gegeben und das Methanol anschließend abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, 30% Ethylacetat / Hexan).
Ausbeute: 1,2 g (80%)

Stufe (vii): tert-Butyl 9-(pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat

Zu Natriumhydrid (0,89 g) in DMSO (20 ml) wurde 4-Chlorpyridin Hydrochlorid (1,3 g) gegeben und das Gemisch 10 min gerührt. Anschließend wurde tert-Butyl 9-hydroxy-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (2,0 g) in DMSO (20 ml) langsam hinzugegeben und das Gemisch über Nacht gerührt (DC-Kontrolle: Umsetzung ca. 30 – 35 %). Eine katalytische Menge Natriumiodid wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 8 h bei 80°C gerührt (DC-Kontrolle). Zu dem Reaktionsgemisch wurde Methanol und NaHCO_3 Lösung gegeben und 20 min gerührt. Dann wurde mit Ethylacetat extrahiert und wiederum mit NaHCO_3 Lösung und kaltem Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, 70% Ethylacetat / Hexan).
Ausbeute: 1,0 g (40%)

Stufe (viii): 9-(Pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid

tert-Butyl 9-(pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (1 g, 2,886 mmol) wurde in Methanol (2 ml) gelöst und mit Chlorwasserstoff in Methanol (1,25 mol/l,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

11,5 ml) versetzt und 30 min refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in einer geringen Menge Ethanol gelöst. Anschließend wurde Aceton (ca. 25 ml) hinzugegeben, das Gemisch 30 min bei 0°C gerührt und schließlich der entstandene Feststoff abgesogen.

Ausbeute: 0,96 g (>99%)

Amin F-44: 9-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid

Stufe (i): tert-Butyl 9-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat

Zu 3,3-Difluorazetidin Hydrochlorid (0,484 g, 3,74 mmol) und Triethylamin (0,52 ml, 3,74 mmol) in 1,2-Dichlorethan (15 ml) wurde tert-Butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (Stufe (iv) Amin-F43) (1 g, 3,74 mmol) hinzugegeben. Das Gemisch wurde 5 min gerührt und anschließend mit Natriumtriacetoxyborhydrid (1,1 g, 5,23 mmol) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (1 x) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingengt.

Ausbeute: 1,26 g (98%)

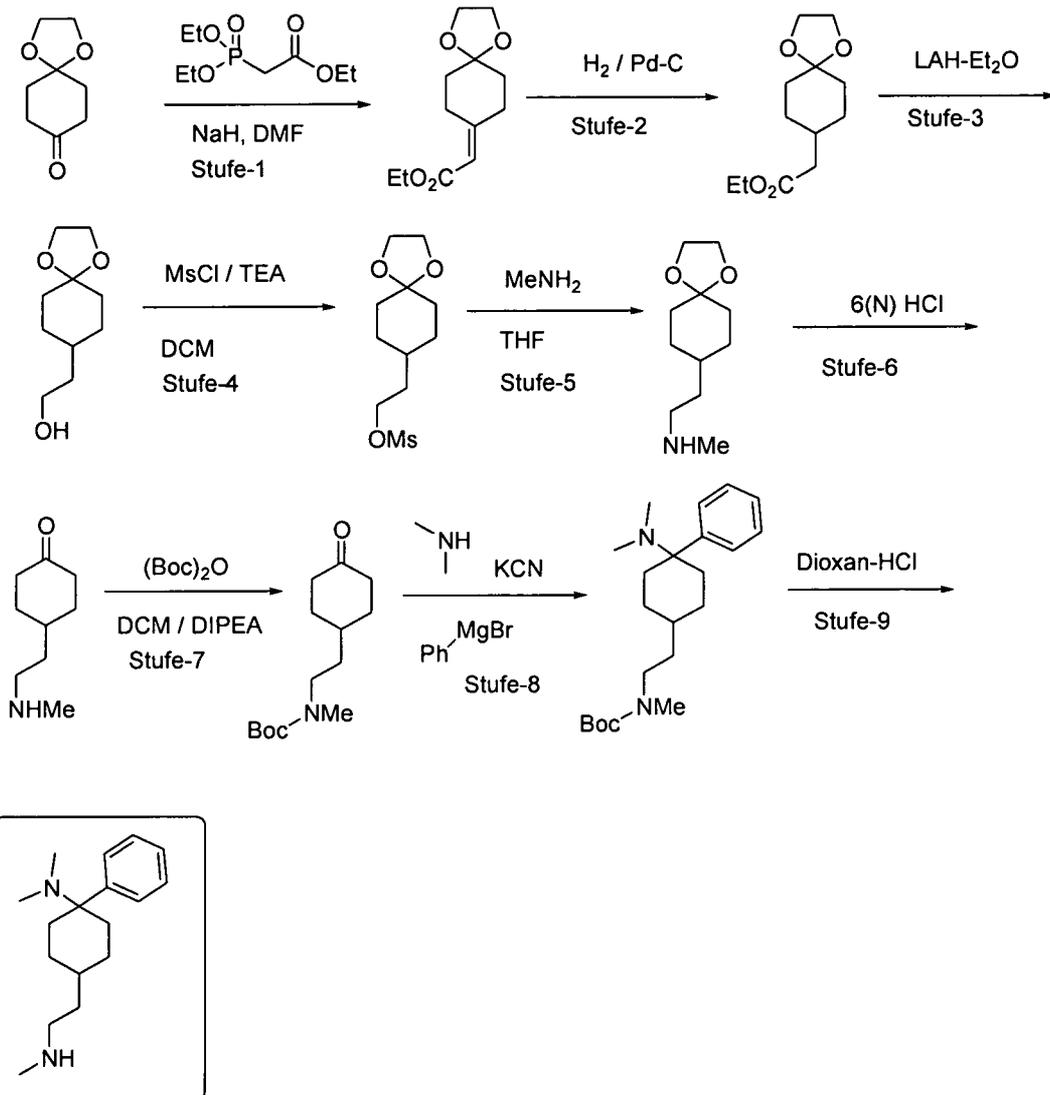
Stufe (ii): 9-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid

tert-Butyl 9-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat (1,26 g, 3,66 mmol) wurde in Chlorwasserstoff in Methanol (1.25 mol/l, 29 ml) gelöst und 45 min refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in einer geringen Menge Ethanol gelöst. Anschließend wurde durch Zugabe von Aceton ein Feststoff ausgefällt. Das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt, dann Diethylether hinzugegeben und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesogen, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,1 g (95%)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

**Amin F-45: Dimethyl-[4-(2-methylamino-ethyl)-1-phenyl-cyclohexyl]-amin
Dihydrochlorid (F-45)**



Stufe1:

Zu einer 0°C kalten Suspension von 60% NaH (1 Äq.) in trockenem THF (5ml/mmol) wurde langsam eine Lösung von Triethylphosphonoacetat (1.1 Äq.) in THF (5ml/mmol) gegeben. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend auf 0°C gekühlt und mit 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-on (1 Äq.) in trockenem THF (5ml/mmol) langsam bei gleichbleibender Temperatur

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 25°C gerührt. Es wurde mit Eis und ges. Natriumchlorid-Lösung gequenchet, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase nacheinander mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (20 % Ethylacetat in n-Hexan).

Ausbeute: 90 %

Stufe 2:

Eine Lösung des soeben in Stufe 1 erhaltenen Esters (1 Äq.) in Methanol (3ml/mmol) wurde mit Argon für 15 Minuten deoxigeniert und anschließend mit 10% Pd/C (50% by weight) versetzt. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde unter Normaldruck für 16 h hydriert, anschließend wurde über Filtererde (Celite) abfiltriert. Der Rückstand wurde mit Methanol gewaschen und die vereinigten org. Phasen vollständig eingeeengt. Das Rohprodukt wurde sofort ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 90% (Rohprodukt)

Stufe 3:

Zu einer 0°C kalten Suspension von LAH (1 Äq.) in trockenem THF (3ml/mmol) wurde langsam eine Lösung des in Stufe 2 erhaltenen Esters (1 Äq.) in THF (5ml/mmol) innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 1h bei 25°C gerührt, auf 0°C abgekühlt. mit ges. Natriumsulfat-Lösung gequenchet und anschließend über Celite filtriert. Nach vollständigem Einengen des Lösemittels wurde das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 80% (Rohprodukt)

Stufe 4:

Zu einer Lösung des in Stufe 1 erhaltenen Alkohols (1 Äq.) in DCM (5ml/mmol) wurde Methan sulfonylchlorid (1.1 Äq.) bei 0°C unter Stickstoff-Atmosphäre gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 2h bei 25°C gerührt, mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase nacheinander mit Wasser und ges.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck konzentriert und das Rohprodukt sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 80% (Rohprodukt)

Stufe 5

Zu einer Lösung der in Stufe 4 erhaltenen Verbindung (5 mmol) in THF wurde 2M Methylamin –Lösung in THF (10ml) gegeben. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde für 16h bei 100°C in einem fest verschlossenen Gefäß erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel vollständig unter vermindertem Druck entfernen und das erhaltene Rohprodukt, welches nicht aufgereinigt werden konnte, in der nächsten Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 90% (Rohprodukt)

Stufe 6:

Das in Stufe 5 erhaltene Amin (1 Äq.) wurde bei 0°C mit wässriger Salzsäure-Lösung (6N, 2ml/mmol) versetzt. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde für 20h bei RT gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen und anschließend mit 6 N wässriger Natriumhydroxid-Lösung auf pH 14 gestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten org. Phase nacheinander mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel unter vermindertem Druck konzentriert und das erhaltene Rohprodukt wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.
Ausbeute: 80% (Rohprodukt)

Stufe 7:

Zu einer Lösung des in Stufe 6 erhaltenen Amins (1 Äq.) in Dichlormethan (3ml/mmol) wurde Diisopropyl ethylamin (2.5 Äq.) und Boc₂(O) (1.2 Äq.) bei 0°C gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde für 16h bei 25°C gerührt. Anschließend wurde mit Dichlormethan verdünnt, die org. Phase nacheinander mit Wasser und mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Die org. Phase wurde unter vermindertem Druck konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (5% Methanol in Dichlormethan).

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Ausbeute. 60%

Stufe 8:

Zu einer Lösung des in Stufe 7 erhaltenen Boc-Amins (84.3 mmol) in Methanol (45ml) wurde bei 0°C 40%-ige wässrige Dimethylamin-Lösung (71 ml) und Essigsäure (26.5 ml) und KCN (1.5 Äq.) gegeben. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde für 16h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 35% Ammoniumhydroxid-Lösung (300ml) und Eis (300g) versetzt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten org. Phasen nacheinander mit Wasser, ges. Natriumchlorid-Lösung und mit wässriger Eisensulfat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die org. Phase unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt (25g) wurde in THF (50ml) aufgenommen und bei 0°C mit Phenylmagnesiumbromid (337 ml, 1M in THF) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 16h bei 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet, mit Ethylacetat verdünnt und die org. Phase mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die org. Phase unter vermindertem Druck konzentriert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (5% Methanol in Dichlormethan).

Ausbeute: 40%

Stufe 9:

Zu einer Dioxan-Lösung (2 ml/mmol) des in Stufe 8 erhaltenen Boc-Amins wurde bei 0°C HCl in Dioxan (2M, 6 ml/mmol) gegeben. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde für 3h bei 25°C gerührt, der Feststoff unter Schutzgas (sehr hygroskopisch) abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und schließlich unter Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 80%

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

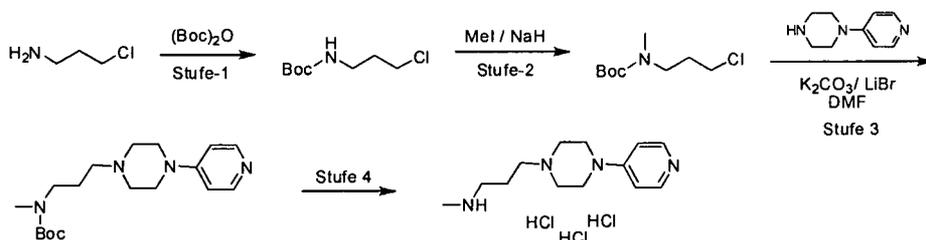
**Amin F-46: 1-[4-(3-Fluorphenyl)-piperidin-4-yl]-4-methyl-piperazin
Dihydrochlorid (F-46)**

1-[4-(3-Fluorphenyl)-piperidin-4-yl]-4-methyl-piperazin Dihydrochlorid (F-46) wurde unter Verwendung von Methylpiperazin und 3-Fluorphenyl-magnesiumbromid in Analogie zu Dimethyl-(4-phenyl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid (F-07) hergestellt.

Amin F-47: 2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-methyl-amin Tetrahydrochlorid (F-47)

2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-methyl-amin Tetrahydrochlorid (F-47) wurde unter Verwendung von von Methylpiperazin und 3-Fluorphenyl magnesiumbromid in Analogie zu Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenyl-piperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid (F-11) hergestellt.

**Amin F-48: Methyl-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin
Trihydrochlorid (F-48)**



Stufe 1:

Zu einer Suspension von 3-Chlorpropylamin hydrochlorid (38 mmol) in DCM (77 mL) wurde bei 0°C eine wässrige Natriumdicarbonat-Lösung (3.5g in 57mL Wasser) und festes Natriumchlorid (7.5g) gegeben und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Boc-Anhydrid (1.2 Äq.) in Dichlormethan (20mL) langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert, die org. Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat (wasserfrei)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

getrocknet und aufkonzentriert. Das gewünschte Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 83.7%

Stufe 2:

Zu einer Lösung des in Stufe 1 erhaltenen Boc-Amins (155 mmol) in DMF (600 mL) wurde bei 0°C Methyliodid (3 Äq.) gegeben. Anschließend wurde Natriumhydrid (2 Äq.) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser gequench und mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und konzentriert. Das gewünschte Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: quantitativ

Stufe 3:

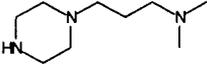
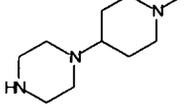
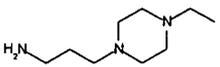
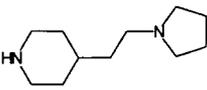
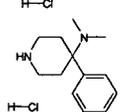
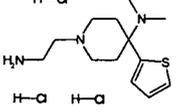
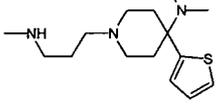
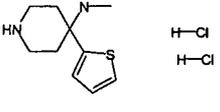
Zu einer Lösung von 4-(4-Pyridyl)-piperazin (30.64 mmol) und dem in Stufe 2 erhaltenen Boc-Amin (1.5 Äq.) in Ethanol (150mL) wurden DIPEA (2 Äq.) und LiBr (1 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend konzentriert und mit Dichlormethan und Wasser verdünnt. Die org. Phase wurde nacheinander mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat (wasserfrei) getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Alumina neutral gereinigt (Laufmittel: DCM / MeOH) um das gewünschte reine Produkt zu erhalten.

Ausbeute: 60%

Stufe 4::

Zu einer Lösung des in Stufe 3 erhaltenen Boc-Amins in Methanol wurden bei 0°C 10 Äqiv. Acetylchlorid gegeben. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (10% MeOH/CHCl₃) kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt in Form eines Feststoffs erhalten.

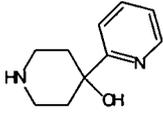
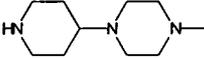
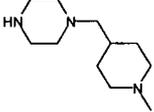
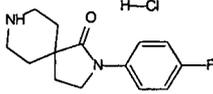
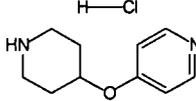
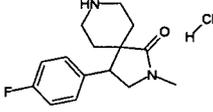
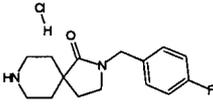
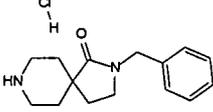
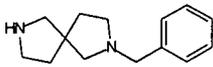
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Amin	Struktur	Name
F-01		Dimethyl-(3-piperazin-1-yl-propyl)-amin (F-01)
F-02		1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (F-02)
F-03		3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propyl-amin (F-03)
F-05		4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin (F-05)
F-07		Dimethyl-(4-phenyl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid (F-07)
F-08		[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid (F-08)
F-09		Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-amin (F-09)
F-10		Dimethyl-(4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid (F-10)

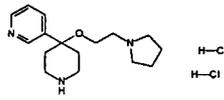
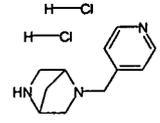
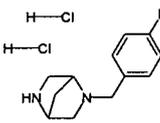
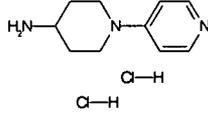
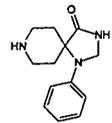
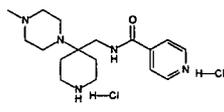
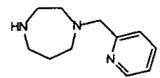
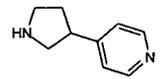
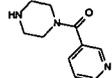
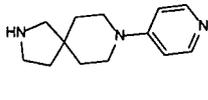
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

F-11		Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenyl-piperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid (F-11)
F-12		[4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-amin dihydrochlorid (F-12)
F-13		2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
F-14		3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
F-15		(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl-amin dihydrochlorid (F-15)
F-16		1-(4-Fluorphenyl)-piperazin (F-16)
F-17		2-Piperazin-1-yl-pyrimidin (F-17)
F-18		1-Pyridin-4-yl-piperazin (F-18)
F-19		4-Pyridin-3-yl-piperidin-4-ol (F-19)

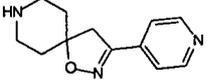
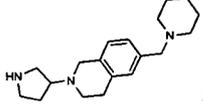
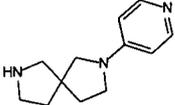
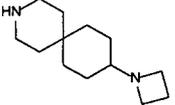
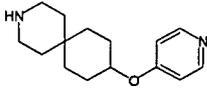
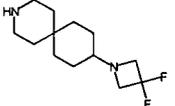
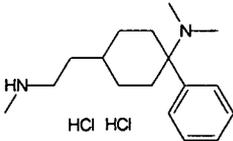
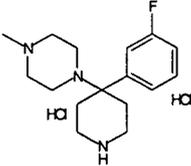
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

F-20		4-Pyridin-2-yl-piperidin-4-ol (F-20)
F-21		1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (F-21)
F-22		1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin (F-22)
F-23		3-(4-Fluorophenyl)-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid (F-23)
F-24		4-Piperidin-4-yloxy-pyridin hydrochlorid (F-24)
F-25		1-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid (F-25)
F-26		3-[(4-Fluorophenyl)-methyl]-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid (F-26)
F-27		3-Benzyl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid (F-27)
F-28		3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan (F-28)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

F-29		3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-4-yl]-pyridin dihydrochlorid (F-29)
F-30		2-(Pyridin-4-yl-methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan dihydrochlorid (F-30)
F-31		2-[(4-Fluorophenyl)-methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan dihydrochlorid (F-31)
F-32		(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid (F-32)
F-33		4-Phenyl-2,4,8-triazaspiro[4.5]decan-1-on (F-33)
F-34		N-[[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-4-yl]-methyl]-pyridin-4-carbonsäure amid dihydrochlorid (F-34)
F-35		1-(Pyridin-2-yl-methyl)-[1,4]diazepan (F-35)
F-36		4-Pyrrolidin-3-yl-pyridin (F-36)
F-37		Piperazin-1-yl-pyridin-3-yl-methanon (F-37)
F-38		8-(Pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan Dihydrochlorid (F-38)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

F-39	 <p>2 F₃CCO₂H</p>	3-(Pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en Bis(Trifluoracetat) (F-39)
F-40	 <p>3 HCl</p>	6-(Piperidin-1-ylmethyl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Trihydrochlorid (F-40)
F-41	 <p>2HCl</p>	2-(Pyridin-4-yl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan Dihydrochlorid (F-41)
F-42	 <p>2 HCl</p>	9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-42)
F-43	 <p>2 HCl</p>	9-(Pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-43)
F-44	 <p>2 HCl</p>	9-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-44)
F-45	 <p>HCl HCl</p>	Dimethyl-[4-(2-methylamino-ethyl)-1-phenyl-cyclohexyl]-amin Dihydrochlorid (F-45)
F-46	 <p>HCl HCl</p>	1-[4-(3-Fluorphenyl)-piperidin-4-yl]-4-methyl-piperazin Dihydrochlorid (F-46)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

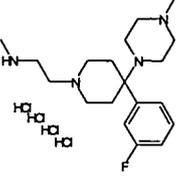
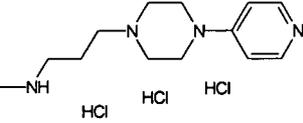
F-47		2-[4-(3-Fluorophenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-methyl-amin Tetrahydrochlorid (F-47)
F-48		Methyl-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin Trihydrochlorid (F-48)

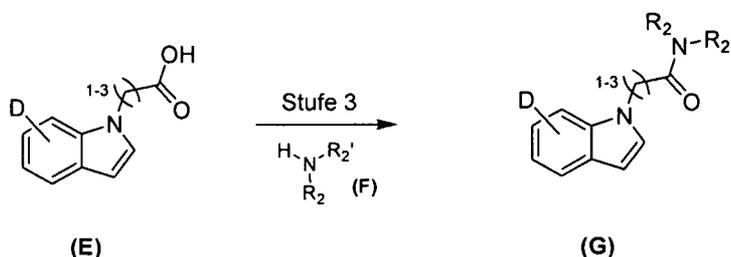
Tabelle 3 Aminübersicht

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Einzelsubstanzsynthesen

6) Synthese der Indolamide G

Allgemeine Methode zur Synthese der Indolamide G



wobei $N(H)(R^2)(R^2)$ für $N(H)(R^8)-[CR^{9a}R^{9b}]_r-A(R^{10})(R^{11})$ steht.

Abbildung 4: Synthese der Indolamide G

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV V – CDI-Kupplung: Eine Lösung von Säure **E** (1 Äquiv.) und Carbonyldiimidazol (2 Äquiv.) in Dichlormethan/Dimethylformamid wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Amin **F** (3 Äquiv.) gelöst in Dichlormethan versetzt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde 3x mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Alox Neutral, Ethylacetat / Hexan oder Silika, DCM / MeOH ggf. NEt_3) wurde das gewünschte Produkt erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV VI – EDCI-Kupplung: Eine 0°C kalte Lösung von Säure **E** (1.5 Äquiv.), HOBt (0.3 Äquiv.) und Diisopropyletylamin (4 Äquiv.) in Dichlormethan wurde mit EDCI (1.5 Äquiv.) versetzt und für 15 min gerührt. Anschließend wurde das Amin **F** (1 Äquiv.) zugegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde 3x mit 0.5N Kaliumhydroxidlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

(Alox Neutral, Ethylacetat / Hexan oder Silika, DCM / MeOH ggf. NEt₃) wurde das gewünschte Produkt erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV VII – CDI-Kupplung: 1,1'-Carbonyldiimidazol (1.05 Äquiv.) und Carbonsäure **E** (1 Äquiv.) wurden in Dichlormethan oder einem Dichlormethan / N,N-Dimethylformamid (3:2) Gemisch gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Amin **F** (ggf. in Form des entsprechenden Hydrochlorids (xHCl)) (1.5 Äquiv.), gelöst in einem Gemisch aus Dichlormethan / N,N-Dimethylformamid (3:2) und Triethylamin (2 - 3 Äquiv.), zutropft und das Reaktionsgemisch bis 1 bis 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Das Gemisch wurde mit ein wenig Wasser versetzt und unter Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (2x) und die vereinigten organischen Phasen wiederum mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Dann wurde über Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel).

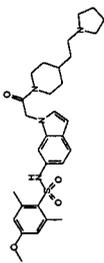
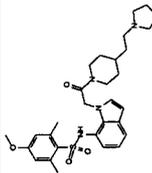
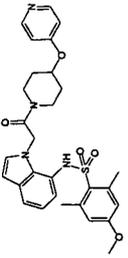
Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV Va – TBTU-Kupplung: Die Carbonsäure **E** (1 Äquiv.), O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluorborat (1 Äquiv.) und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (1 Äquiv.) wurden unter Schutzgas in Tetrahydrofuran vorgelegt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Amins **F** (ggf. in Form des entsprechenden Hydrochlorids (xHCl)) (1 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (DIPEA) (3 - 5 Äquiv.) in Tetrahydrofuran wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 h bis 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Tetrahydrofuran wurde anschließend unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat oder DCM und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (oder DCM) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wiederum mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) oder durch Kristallisation (aus Ethylacetat) aufgereinigt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV Vb – HATU-Kupplung: Zu einer Lösung aus Carbonsäure **E** (1 Äquiv.) in THF wurde HATU (1.1 Äquiv.) hinzugegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. DIPEA (2.5 Äquiv.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Amins **F** in THF hinzugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Es wurde Wasser hinzugegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) aufgereinigt.

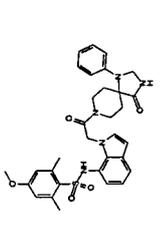
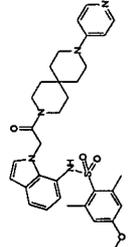
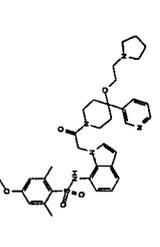
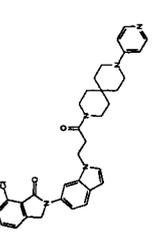
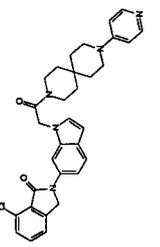
Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV Vc – EDCI-Kupplung: Zu einer 0°C kalten Lösung von Carbonsäure **E** (1.0 Äquiv.) in DCM wurden DIPEA (2.4 - 4 Äquiv.), EDCI (1.2 - 1.5 Äquiv.) und HOBt (1.0 – 1.2 Äquiv.) gegeben und das resultierende Gemisch für 15 min bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde wieder auf 0 °C gekühlt und das Amin **F** (1 Äquiv.) in DCM (ggf. plus DMF) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 25 °C gerührt. Es wurde DCM hinzugegeben und mit Natriumbicarbonat-Lösung, NH₄Cl-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel) aufgereinigt.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

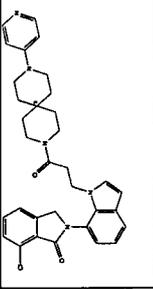
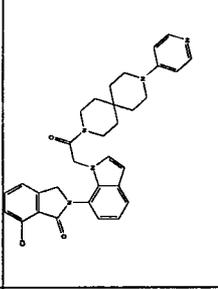
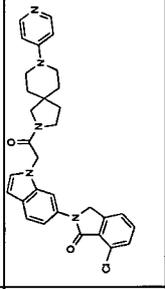
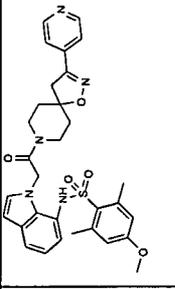
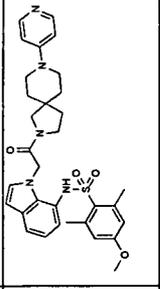
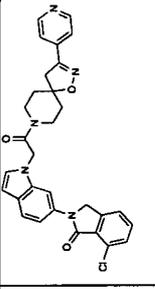
Beispiel Nr.	Struktur	Name	Indolsäure (E)	Amin (F)	Ausbeute	Analytik (LC/MS) ^[1]	Synthetisiert nach / Kommentar
G-01		4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G-01)	2-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin (F-05)	43 % (0,17 mmol)	R _t = 3,0 min; m/z = 553,2 [MH] ⁺	AAV V
G-02		4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G-02)	2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin (F-05)	30 % (0,11 mmol)	R _t = 3,3 min; m/z = 553,2 [MH] ⁺	AAV V
G-03		4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G-03)	2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	4-Piperidin-4-yloxy-pyridin hydrochlorid (F-24)	6 % (10 mg)		AAV VII

[1] Geräte und Methoden für HPLC-MS Analytik: HPLC: Waters Alliance 2795 mit PDA Waters 2998; MS: Micromass Quattro MicroTM API; Säule: Waters Atlantis[®] T3, 3 µm, 100 Å, 2.1 x 30 mm; Säulentemp: 40 °C, Eluent A: gereinigtes Wasser + 0.1% Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril (gradient grade) + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0% B to 100% B in 8.8 min, 100% B for 0.4 min, 100% B to 0% B in 0.01 min, 0% B for 0.8 min; Flow: 1.0 mL/min; Ionisation: ES⁺, 25 V; make up: 100 µL/min 70% methanol + 0.2% Ameisensäure; UV: 200 – 400 nm.

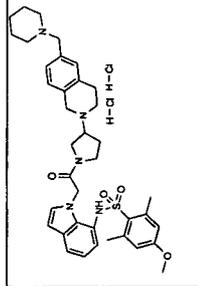
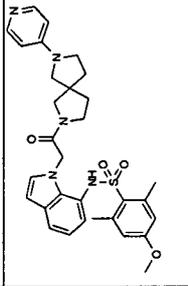
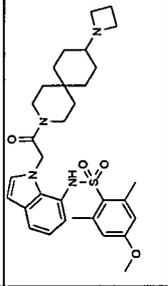
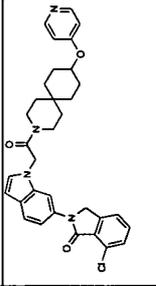
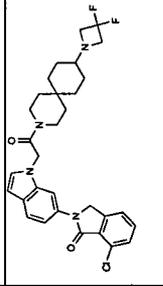
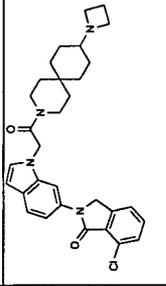
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

<p>G-04</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,4,8-triazaspiro[4.5]undecan-8-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzoesulfonsäure amid (G-04)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>4-Phenyl-2,4,8-triazaspiro[4.5]undecan-1-on (F-33)</p>	<p>38 % (2,0 mmol)</p>	<p>R_t = 5,2 min; m/z = 602,1 [MH]⁺</p>	<p>AAV V</p>
<p>G-05</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzoesulfonsäure amid (G-05)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)</p>	<p>14 % (160 mg)</p>	<p>R_t = 3,6 min; m/z = 602,1 [MH]⁺</p>	<p>AAV VII</p>
<p>G-06</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-pyridin-3-yl-4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzoesulfonsäure amid (G-06)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>3-[4-(2-Pyrrolidin-1-ylethoxy)-piperidin-4-yl]-pyridin dihydrochlorid (F-29)</p>	<p>16 % (0,08 mmol)</p>	<p>R_t = 2,8 min; m/z = 646,1 [MH]⁺</p>	<p>AAV VI</p>
<p>G-07</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G-07)</p>	<p>3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)</p>	<p>44 % (0,16 mmol)</p>	<p>R_t = 3,2 min; m/z = 568,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV VI</p>
<p>G-08</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G-08)</p>	<p>2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)</p>	<p>54 % (0,21 mmol)</p>	<p>R_t = 3,2 min; m/z = 554,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV VI</p>

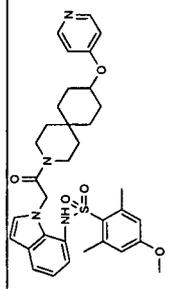
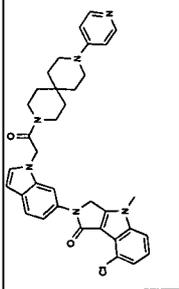
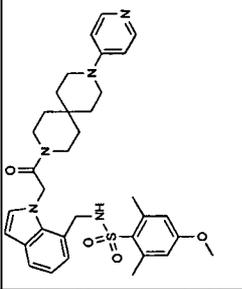
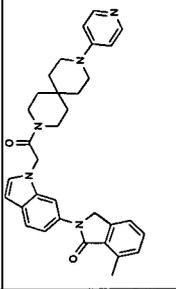
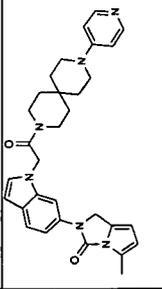
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

<p>G-10</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)propyl]-1H-indol-7-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G-10)</p>	<p>3-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-17)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)</p>	<p>57 % (0,24 mmol)</p>	<p>R_t = 3,2 min; m/z = 568,4 [MH]⁺</p>	<p>AAV VI</p>
<p>G-11</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl]-1H-indol-7-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G-11)</p>	<p>2-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-19)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)</p>	<p>63 % (0,27 mmol)</p>	<p>R_t = 2,9 min; m/z = 554,4 [MH]⁺</p>	<p>AAV VI</p>
<p>G-12</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(8-pyridin-4-yl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G-12)</p>	<p>2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)</p>	<p>8-(Pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan Dihydrochlorid (F-38)</p>	<p>34 % (0,08 g)</p>	<p>R_t = 3,1 min; m/z = 540,2 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-13</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G-13)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>3-(Pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en Bis(Trifluoacetat) (F-39)</p>	<p>44 % (0,1 g)</p>	<p>R_t = 34,2 min; m/z = 588,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-14</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(8-pyridin-4-yl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-3-yl)ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G-14)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>8-(Pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan Dihydrochlorid (F-38)</p>	<p>53 % (0,12 g)</p>	<p>R_t = 3,5 min; m/z = 588,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-15</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G-15)</p>	<p>2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)</p>	<p>3-(Pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en Bis(Trifluoacetat) (F-39)</p>	<p>39 % (0,08 g)</p>	<p>R_t = 3,7 min; m/z = 540,2 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>

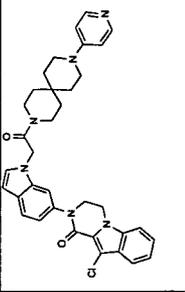
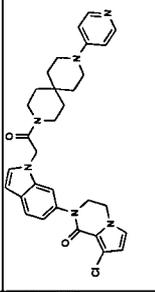
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

<p>G-16</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[3-[6-(piperidin-1-yl-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid dihydrochlorid (G-16)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>6-(Piperidin-1-ylmethyl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin dihydrochlorid (F-40)</p>	<p>74 % (0,14 g)</p>	<p>R_t = 2,7 min; m/z = 670,4 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-17</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(8-pyridin-4-yl)-3,8-diazaspiro[4.4]nonan-3-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G-17)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>2-(Pyridin-4-yl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan Dihydrochlorid (F-41)</p>	<p>34 % (0,1 g)</p>	<p>R_t = 3,5 min; m/z = 574,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-18</p> 	<p>N-[1-[2-[9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G-18)</p>	<p>2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonylamino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-42)</p>	<p>29 % (0,08 g)</p>	<p>R_t = 3,6 min; m/z = 579,4 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-19</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yloxy-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G-19)</p>	<p>2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)</p>	<p>9-(Pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-43)</p>	<p>72 % (0,3 g)</p>	<p>R_t = 3,5 min; m/z = 569,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-20</p> 	<p>7-Chlor-2-[1-[2-[9-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G-20)</p>	<p>2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)</p>	<p>9-(3,3-Difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-44)</p>	<p>39 % (0,13 g)</p>	<p>R_t = 3,3 min; m/z = 567,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-21</p> 	<p>2-[1-[2-[9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-7-chlor-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G-21)</p>	<p>2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)</p>	<p>9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-42)</p>	<p>51 % (0,15 g)</p>	<p>R_t = 3,2 min; m/z = 531,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

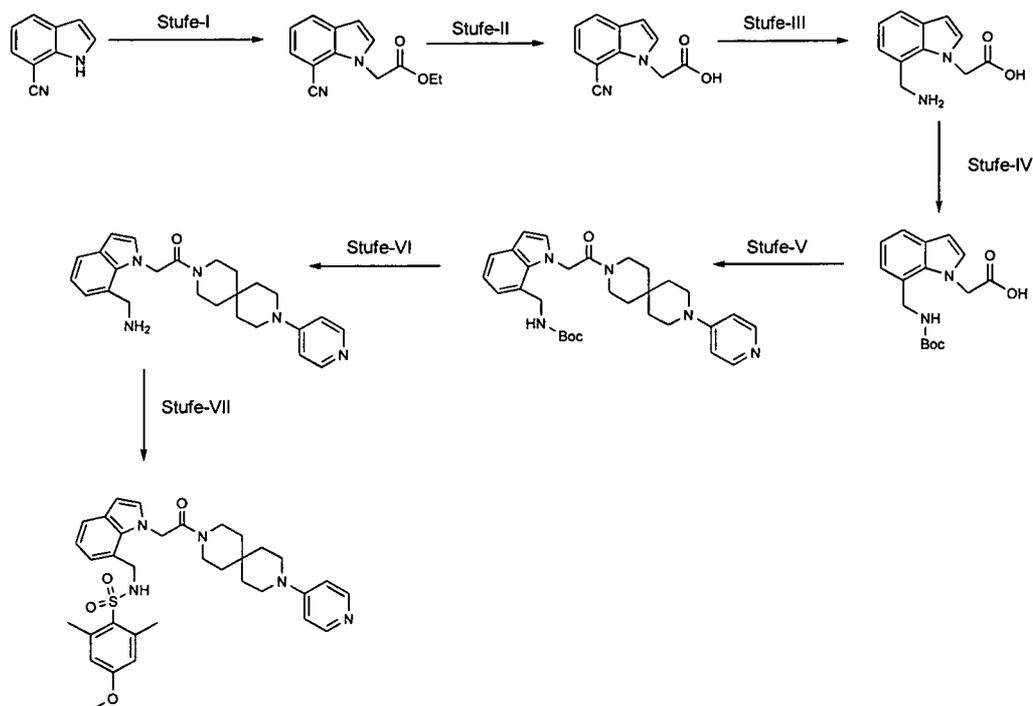
<p>G-22</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yloxy-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G-22)</p>	<p>2-[7-[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)</p>	<p>9-(Pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan Dihydrochlorid (F-43)</p>	<p>81 % (0,32 g)</p>	<p>R_t = 3,8 min; m/z = 617,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Va</p>
<p>G-23</p> 	<p>8-Chlor-4-methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrlo[3,4-b]indol-1-on (G-23)</p>	<p>2-(6-(8-Chlor-4-methyl-oxopyrrolo[3,4-b]indol-2(1H,3H,4H-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-20)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan Trifluoracetat (F-14)</p>	<p>40 %</p>	<p>R_t = 3,6 min; m/z = 607,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Vb</p>
<p>G-24</p> 	<p>4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-methyl-benzolsulfonsäure amid (G-24)</p>	<p>2-(6-(7-Methyl-1-oxoisindolin-2-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-21)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan (F-14)</p>	<p>24 %</p>	<p>R_t = 3,7 min; m/z = 616,5 [MH]⁺</p>	<p>Synthese siehe unten</p>
<p>G-26</p> 	<p>7-Methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisindol-1-on (G-26)</p>	<p>2-(6-(5-Methyl-3-oxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-22)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan (F-14)</p>	<p>30 %</p>	<p>R_t = 3,7 min; m/z = 523,4 [MH]⁺</p>	<p>AAV Vc</p>
<p>G-27</p> 	<p>5-Methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-1,2-dihydro-pyrrolo[2,1-e]imidazol-3-on (G-27)</p>	<p>2-(6-(5-Methyl-3-oxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-22)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan (F-14)</p>	<p>30 %</p>	<p>R_t = 3,7 min; m/z = 523,4 [MH]⁺</p>	<p>AAV Vc</p>

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

<p>G-31</p> 	<p>10-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on (G-31)</p>	<p>2-(6-(10-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-23)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan (F-14)</p>	<p>12 %</p>	<p>R_t = 3,7 min; m/z = 607,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Vc</p>
<p>G-33</p> 	<p>8-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on (G-33)</p>	<p>2-(6-(8-Chlor-1-oxo-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (E-24)</p>	<p>3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan (F-14)</p>	<p>25 %</p>	<p>R_t = 3,0 min; m/z = 557,3 [MH]⁺</p>	<p>AAV Vc</p>

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Beispielverbindung G-24: 4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-methyl]-benzolsulfonsäure amid



Stufe-I: Ethyl 2-(7-cyano-1H-indol-1-yl)acetat

Eine Lösung 1H-Indol-7-carbonitril (2.0 g, 14.08 mmol, 1.0 Äquiv.) in trockenem DMF (10 ml) wurde bei 0 °C zu einer Suspension aus NaH (0.845 g, 21.12 mmol, 1.5 Äquiv. 60 % in Mineralöl) in DMF (10 ml) gegeben und das Gemisch 30 min gerührt. Ethylbromacetat (1.9 ml, 16.9 mmol, 1.2 Äquiv.) wurde bei 0 °C hinzugegeben und es wurde 1 h bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC- Kontrolle) wurde gekühlt und mit Wasser (60 ml) verdünnt. Es wurde mit Ethylacetat (3 x 80 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2 x 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, 8-10% Ethylacetat / Hexan) aufgereinigt und das gewünschte Produkt als gelber Feststoff isoliert.

Ausbeute: 80 % (2.6 g, 11.37 mmol)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe-II: 2-(7-Cyano-1H-indol-1-yl)essigsäure

Eine Lösung LiOH.H₂O (1.4 g, 34.06 mmol, 3.0 Äquiv.) in Wasser (10 ml) wurde bei 0 °C zu einer Lösung Ethyl 2-(7-cyano-1H-indol-1-yl)acetat (2.6 g, 11.37 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF gegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC- Kontrolle) wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand in Wasser (50 ml) aufgenommen. Es wurde mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert und die wässrige Phase anschließend mit 10 %iger HCl Lösung auf pH≈3-4 eingestellt. Dann wurde mit DCM (2 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wurde als hellgelber Feststoff isoliert.

Ausbeute: 92 % (2.1 g, 10.5 mmol)

Stufe-III: 2-(7-(Aminomethyl)-1H-indol-1-yl)essigsäure

Raney Ni (7.0 g) wurde zu einer Lösung aus 2-(7-Cyano-1H-indol-1-yl)essigsäure (700 mg, 3.5 mmol) in MeOH (15 ml) gegeben und das Gemisch 6 h bei RT und 60 psi Wasserstoff in einer Parr Apparatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 96 % (692 mg, 3.36 mmol)

Stufe-IV: 2-(7-((tert-Butoxycarbonylamino)methyl)-1H-indol-1-yl)essigsäure

1 N NaOH (6 ml) wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus 2-(7-(Aminomethyl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (692 mg, 3.36 mmol, 1.0 Äquiv.) in Dioxan gegeben, gefolgt von (Boc)₂O (1.1 ml, 5.08 mmol, 1.5 Äquiv.). Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (25 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit KHSO₄ Lösung bei 0 °C auf einen sauren pH Wert eingestellt. Dann wurde mit DCM (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 36 % (372 mg, 1.22 mmol)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Stufe-V: tert-Butyl (1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)methylcarbammat

HATU (464 mg, 1.22 mmol, 1.0 Äquiv.) und DIPEA (0.8 ml, 4.88 mmol, 4.0 Äquiv.) wurden bei 0 °C zu einer Suspension 2-(7-((tert-Butoxycarbonylamino)methyl)-1H-indol-1-yl)essigsäure (372 mg, 1.22 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (8 ml) gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. Eine Lösung 3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan (F-14) (283 mg, 1.22 mmol, 1.0 Äquiv.), gelöst in einem Gemisch aus THF (4 ml) und DMF (0.5 ml), wurde hinzugegeben und es wurde 14 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und mit Natriumbicarbonat-Lösung (2 x 20 ml), NH₄Cl-Lösung (2 x 20 ml), Wasser (20 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert, und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Alox neutral; 0.5% MeOH / DCM) aufgereinigt und so das gewünschte Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 95 % (600 mg, 1.16 mmol)

Stufe-VI: 2-(7-(Aminomethyl)-1H-indol-1-yl)-1-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethanon

Dioxane-HCl (6 ml) wurde zu einer Lösung aus tert-Butyl (1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)methylcarbammat (600 mg, 1.16 mmol, 1.0 Äquiv.) in Dioxan (6 ml) gegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit TEA auf einen basischen pH-Wert eingestellt und wieder aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Alox neutral; 5-10% MeOH / DCM) und so das gewünschte Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 45 % (220 mg, 0.53 mmol)

Stufe-VII: 4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-((1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)methyl)benzolsulfonamid

Zu einer Lösung aus 2,6-Dimethyl-4-methoxyphenylsulfonyl chlorid (136 mg, 0.58 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (5 ml) wurde bei 0 °C ein Gemisch aus 2-(7-(Aminomethyl)-1H-indol-1-yl)-1-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethanon (220 mg, 0.53 mmol, 1.0 Äquiv.) und NaHCO₃ (134 mg, 1.59 mmol, 3.0 Äquiv.) in THF-Wasser

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

(1:1, 20 ml) gegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (15 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel; 6-8% MeOH / DCM) und so das gewünschte Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 38 % (64 mg, 0.104 mmol)

Library Synthesen

Parallel Methode zur Synthese der Indolamide G_CC

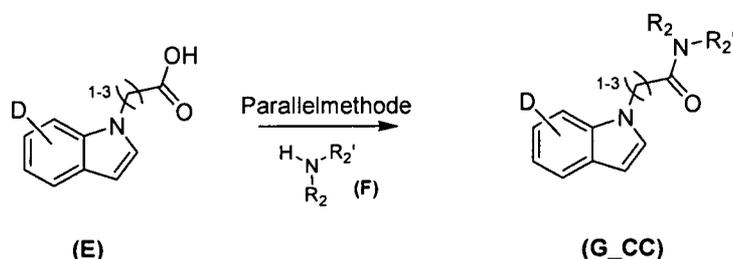


Abbildung 5: Parallelsynthese der Indolamide G_CC

Nach obiger Abbildung wurden die Säurebausteine E parallelsynthetisch mit den Aminen F zu den Amiden G_CC umgesetzt. Die Korrelation von Produkt zu Reagenz, Baustein und Methode ist der Synthesematrix zu entnehmen.

Die Rohprodukte der Parallelsynthese wurden durch HPLC-MS analysiert^[2] und anschließend mittels Reverse Phase HPLC-MS aufgereinigt^[2]. Die Identität der Produkte konnte durch analytische HPLC-MS Messungen^[3] nachgewiesen werden.

[2] Geräte und Methoden für die HPLC-MS Analytik:

Parallelsynthese Methode: HPLC: Waters Alliance 2795 mit PDA Waters 2996; MS: ZQ 2000

MassLynx Single Quadrupol MS Detektor; Säule: Atlantis dC18 30 x 2.1 mm, 3 µm;

Säulentemperatur: 40 °C, Eluent A: gereinigtes Wasser + 0.1% Ameisensäure; Eluent

B: Acetonitril (gradient grade) + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0% B to 100% B in 2.3 min, 100% B for 0.4 min, 100% B to 0% B in 0.01 min, 0% B for 0.8 min; Flow: 1.0 ml/min; Ionisation: ES+, 25V;

make up: 100µL/min 70% methanol + 0.2% Ameisensäure; UV: 200 – 400 nm.

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

[3] Geräte und Methoden für die HPLC-MS Aufreinigung: *Prep Pump*: Waters 2525; *Make Up Pump*: Waters 515; *Auxiliary Detector*: Waters DAD 2487; *MS Detector*: Waters Micromass ZQ; *Injector/Fraction Collector*: Waters Sample Manager 2767; *Gradient*: *Initial*: 60% Water 40% Methanol -> 12-14.5 min: 0% Water 100% Methanol -> 14.5-15 min: 60% Water 40% Methanol; *Flow*: 35 ml/min
Column: Macherey-Nagel, C18 Gravity, 100x21 mm, 5µ.

Parallelsynthese: Synthesevorschrift zur Herstellung der Indolamide G_CC

Eine Lösung der Säure E (100 µM) in einer Mischung aus 1.8 ml Dichlormethan und 0.2 ml DMF wurde mit einer Lösung von 1,1'-Carbonyldiimidazol (200 µM) in 0.5 ml Dichlormethan versetzt und für 1 Stunde bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde eine Lösung^[4] des Amins F (200 µM) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 3 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und intensiv durchmischt. Die organische Phase wurde abgenommen und in ein tariertes Gefäß überführt. Anschließend wurde die wässrige Phase noch ein weiteres mal mit 3 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck in Vakuumzentrifugen (Firma GeneVac) konzentriert. Die finale Aufreinigung erfolgte über HPLC-MS^[3]. Die finale Analytik wurde mittels LC-MS durchgeführt^[2].

[4] Die als Hydrochlorid vorliegenden Amine werden mit Hünigs-Base in 0,5 M Überschuß (bzgl. Hydrochlorid) und mit 500 µl N,N-Dimethylformamid versetzt, dann mit Dichlormethan auf 2 ml Gesamtvolumen aufgefüllt und somit gelöst bzw. suspendiert. Die als freie Base vorliegenden Amine werden in Dichlormethan und / oder N,N-Dimethylformamid gelöst bzw. suspendiert.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Beispiel Nr.	Beispiel Name	Indolsäure Nr.	Indolsäure Name	Amin Nr.	Amin Name
G_CC-1	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-1)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-02	1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (F-02)
G_CC-2	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-2)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-21	1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (F-21)
G_CC-3	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-3)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-17	2-Piperazin-1-yl-pyrimidin (F-17)
G_CC-4	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-4)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-22	1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin (F-22)
G_CC-5	N-[1-[2-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-5)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-16	1-(4-Fluorphenyl)-piperazin (F-16)
G_CC-6	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-6)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-17	2-Piperazin-1-yl-pyrimidin (F-17)
G_CC-7	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-7)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-22	1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin (F-22)
G_CC-8	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-8)	E-04	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-04)	F-22	1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin (F-22)
G_CC-9	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-acetamid (G_CC-9)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-15	(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl-amin dihydrochlorid (F-15)
G_CC-10	N-[1-[2-(3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-10)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-28	3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan (F-28)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-11	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenylpiperidin-1-yl)-propyl]-2-[6-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-11)	E-03	2-[6-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-11	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenylpiperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid (F-11)
G_CC-12	N-[1-[2-[3-(4-Fluorphenyl)-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-12)	E-02	2-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-23	3-(4-Fluorphenyl)-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid (F-23)
G_CC-13	N-[1-[2-(3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-13)	E-02	2-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-28	3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan (F-28)
G_CC-14	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenylpiperidin-1-yl)-propyl]-2-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-14)	E-02	2-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-11	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenylpiperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid (F-11)
G_CC-15	2-[6-[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[3-(4-dimethylamino-4-phenylpiperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-acetamid (G_CC-15)	E-04	2-[6-[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-04)	F-11	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenylpiperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid (F-11)
G_CC-16	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenylpiperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-2-[7-[[naphthalin-1-ylsulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid (G_CC-16)	E-07	2-[7-[[Naphthalin-1-ylsulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-07)	F-11	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenylpiperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid (F-11)
G_CC-17	N-[4-(Azetid-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-2-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid (G_CC-17)	E-02	2-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-12	[4-(Azetid-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-amin dihydrochlorid (F-12)
G_CC-18	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-18)	E-02	2-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-09	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-amin (F-09)
G_CC-19	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid (G_CC-19)	E-02	2-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-08	[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid (F-08)
G_CC-20	N-[1-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-20)	E-02	2-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-10	Dimethyl-(4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid (F-10)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-21	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid (G_CC-21)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-22	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid (G_CC-22)	E-05	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-05)	F-08	[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid (F-08)
G_CC-23	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid (G_CC-23)	E-05	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-05)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-24	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid (G_CC-24)	E-04	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-04)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-25	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-2-[7-[[naphthalin-1-ylsulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid (G_CC-25)	E-07	2-[7-[[Naphthalin-1-ylsulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-07)	F-09	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-amin (F-09)
G_CC-26	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[3-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-acetamid (G_CC-26)	E-08	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-08)	F-09	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-amin (F-09)
G_CC-27	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-acetamid (G_CC-27)	E-08	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-08)	F-08	[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid (F-08)
G_CC-28	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid (G_CC-28)	E-08	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-08)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-29	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-29)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-09	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-amin (F-09)
G_CC-30	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid (G_CC-30)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-08	[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid (F-08)
G_CC-31	N-[1-[2-[1-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure	F-25	1-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

	benzolsulfonsäure amid (G_CC-31)	(E-02)	(F-25)		
G_CC-32	N-[1-[2-(3-Benzyl-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-32)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-27	3-Benzyl-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid (F-27)
G_CC-33	N-[1-[2-[2-[[4-fluorphenyl)-methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-33)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-31	2-[[4-Fluorphenyl)-methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan dihydrochlorid (F-31)
G_CC-34	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-34)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-30	2-(Pyridin-4-yl-methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan dihydrochlorid (F-30)
G_CC-35	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-35)	E-05	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-05)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-36	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-36)	E-04	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-04)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-37	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid (G_CC-37)	E-06	2-[6-[[[2-(Trifluormethyl)-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-06)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-38	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-naphthalin-1-sulfonsäure amid (G_CC-38)	E-07	2-[7-[[Naphthalin-1-ylsulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-07)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-39	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-39)	E-08	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-08)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-40	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-40)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-02	1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (F-02)
G_CC-41	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-41)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-05	4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin (F-05)
G_CC-42	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-42)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-	F-21	1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (F-21)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

			propionsäure (E-14)		
G_CC-43	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-43)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-22	1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin (F-22)
G_CC-44	N-[1-[3-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-44)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-01	Dimethyl-(3-piperazin-1-yl-propyl)-amin (F-01)
G_CC-45	N-[1-[3-[4-(4-Hydroxy-4-pyridin-2-yl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-45)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-20	4-Pyridin-2-yl-piperidin-4-ol (F-20)
G_CC-46	N-[3-[4-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-46)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-09	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-amin (F-09)
G_CC-47	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid (G_CC-47)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethylamin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-48	N-[1-[3-[4-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-48)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-07	Dimethyl-(4-phenyl-piperidin-4-yl)-amin dihydrochlorid (F-07)
G_CC-49	N-[3-[4-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-49)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-11	Dimethyl-[1-(3-methylamino-propyl)-4-phenyl-piperidin-4-yl]-amin trihydrochlorid (F-11)
G_CC-50	N-[4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-3-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid (G_CC-50)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-12	[4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-amin dihydrochlorid (F-12)
G_CC-51	N-[2-[4-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid (G_CC-51)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-08	[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethylamin trihydrochlorid (F-08)
G_CC-52	N-[1-[3-Oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid (G_CC-52)	E-09	3-[7-[[[2-(trifluormethyl)-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-09)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-53	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid (G_CC-53)	E-13	2-[7-[[[2-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-13)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-54	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-54)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-56	N-[3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid (G_CC-56)	E-14	3-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-14)	F-03	3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propyl-amin (F-03)
G_CC-57	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-pyridin-3-yl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-57)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-29	3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-4-yl]-pyridin dihydrochlorid (F-29)
G_CC-59	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-59)	E-10	3-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-10)	F-02	1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (F-02)
G_CC-60	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-60)	E-10	3-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-10)	F-05	4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin (F-05)
G_CC-61	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-61)	E-10	3-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-10)	F-21	1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (F-21)
G_CC-62	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-62)	E-10	3-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-10)	F-22	1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin (F-22)
G_CC-63	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-63)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-18	1-Pyridin-4-yl-piperazin (F-18)
G_CC-64	7-Chlor-2-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-64)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-22	1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin (F-22)
G_CC-65	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-65)	E-12	3-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl]sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-12)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-66	8-[3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propanoyl]-3-[(4-fluorphenyl)-methyl]-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure	F-26	3-[(4-Fluorphenyl)-methyl]-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on hydrochlorid

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

	on (G_CC-66)	(E-15)	(F-26)		
G_CC-67	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G_CC-67)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-68	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G_CC-68)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-24	4-Piperidin-4-yloxy-pyridin hydrochlorid (F-24)
G_CC-69	7-Chlor-2-[1-[3-(4-hydroxy-4-pyridin-3-yl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydroisoindol-1-on (G_CC-69)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-19	4-Pyridin-3-yl-piperidin-4-ol (F-19)
G_CC-70	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid (G_CC-70)	E-10	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-10)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-71	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid (G_CC-71)	E-12	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-12)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-72	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydroisoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid (G_CC-72)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-73	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-propionamid (G_CC-73)	E-10	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-10)	F-08	[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid (F-08)
G_CC-74	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-propionamid (G_CC-74)	E-12	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-12)	F-08	[1-(2-Amino-ethyl)-4-thiophen-2-yl-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin trihydrochlorid (F-08)
G_CC-76	2-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-76)	E-03	2-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-48	Methyl-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin Trihydrochlorid (F-48)
G_CC-77	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-2-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-77)	E-02	2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-45	Dimethyl-[4-(2-methylamino-ethyl)-1-phenyl-cyclohexyl]-amin Dihydrochlorid (F-45)
G_CC-81	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-3-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-	E-05	3-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-	F-47	2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

	1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-81)		propionsäure (E-05)		methyl-amin Tetrahydrochlorid (F-47)
G_CC-84	N-[1-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-84)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-46	1-[4-(3-Fluorphenyl)-piperidin-4-yl]-4-methyl-piperazin Dihydrochlorid (F-46)
G_CC-88	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-88)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-48	Methyl-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin Trihydrochlorid (F-48)
G_CC-91	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-91)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-92	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-92)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-24	4-Piperidin-4-yloxy-pyridin hydrochlorid (F-24)
G_CC-95	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-2-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-95)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-45	Dimethyl-[4-(2-methylamino-ethyl)-1-phenyl-cyclohexyl]-amin Dihydrochlorid (F-45)
G_CC-99	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-99)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-47	2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-methyl-amin Tetrahydrochlorid (F-47)
G_CC-102	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-102)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-47	2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-methyl-amin Tetrahydrochlorid (F-47)
G_CC-103	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid (G_CC-103)	E-16	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)	F-13	2-(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl-amin dihydrochlorid (F-13)
G_CC-106	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-106)	E-17	3-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-17)	F-14	3-Pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan dihydrochlorid (F-14)
G_CC-108	N-[[1-[2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetyl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-4-yl]-methyl]-pyridin-4-carbonsäure amid	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-34	N-[[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-4-yl]-methyl]-pyridin-4-carbonsäure amid

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

(G_CC-108)		dihydrochlorid (F-34)			
G_CC-111	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-acetamid (G_CC-111)	E-16	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)	F-15	(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl-amin dihydrochlorid (F-15)
G_CC-113	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-[4-(3-fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-N-methyl-acetamid (G_CC-113)	E-16	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)	F-47	2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-methyl-amin Tetrahydrochlorid (F-47)
G_CC-116	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-propionamid (G_CC-116)	E-05	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-05)	F-48	Methyl-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin Trihydrochlorid (F-48)
G_CC-117	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-3-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-117)	E-05	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-05)	F-45	Dimethyl-[4-(2-methylamino-ethyl)-1-phenyl-cyclohexyl]-amin Dihydrochlorid (F-45)
G_CC-119	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-propionamid (G_CC-119)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-48	Methyl-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin Trihydrochlorid (F-48)
G_CC-120	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-120)	E-03	2-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-03)	F-05	4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin (F-05)
G_CC-123	3-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-propionamid (G_CC-123)	E-17	3-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-17)	F-15	(1-Pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl-amin dihydrochlorid (F-15)
G_CC-127	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-N-methyl-propionamid (G_CC-127)	E-15	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propionsäure (E-15)	F-45	Dimethyl-[4-(2-methylamino-ethyl)-1-phenyl-cyclohexyl]-amin Dihydrochlorid (F-45)
G_CC-128	7-Chlor-2-[1-[2-[4-(3-fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-128)	E-16	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)	F-46	1-[4-(3-Fluorphenyl)-piperidin-4-yl]-4-methyl-piperazin Dihydrochlorid (F-46)
G_CC-138	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-138)	E-16	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-16)	F-48	Methyl-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-amin Trihydrochlorid (F-48)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-139	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(pyridin-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-139)	E-02	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-essigsäure (E-02)	F-37	Piperazin-1-yl-pyridin-3-yl-methanon (F-37)
----------	--	------	--	------	---

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Pharmakologische Daten

Die pharmakologischen Daten wurden wie obenstehend beschrieben bestimmt.
Beispielhaft werden in der untenstehenden Tabelle die folgenden Daten angegeben:

Verbindung	B1R Antagonismus, Ratte [10 µM] % Inhibition	B1R Antagonismus, Human [10 µM] % Inhibition
G-01	78	98
G-02	100	95
G-03	90	
G-04	62	68
G-05	96	100
G-06	70	83
G-07	100	96
G-08	97	98
G-10	76	100
G-11	-21	46
G-12	92	98
G-13	96	73
G-14	96	99
G-15	54	81
G-16	96	100
G-17	95	100
G-18	99	99
G-19	94	97
G-20	13	43
G-21	43	99

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G-22	99	100
G-23	106	100
G-24	103	98
G-26	102	98
G-27	99	96
G-31	54	80
G-33	46	93
G_CC-1	62	
G_CC-2	70	46
G_CC-3	82	
G_CC-4	99	
G_CC-5	59	
G_CC-6	73	
G_CC-7	100	
G_CC-8	100	26
G_CC-9	65	
G_CC-10	69	
G_CC-11	87	
G_CC-12	58	
G_CC-13	58	
G_CC-14	86	
G_CC-15	65	
G_CC-16	67	
G_CC-17	52	

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-18	87	
G_CC-19	68	
G_CC-20	86	
G_CC-21	97	
G_CC-22	59	
G_CC-23	63	
G_CC-24	89	
G_CC-25	58	
G_CC-26	81	
G_CC-27	56	
G_CC-28	82	
G_CC-29	92	
G_CC-30	53	
G_CC-31	91	
G_CC-32	101	73
G_CC-33	71	
G_CC-34	58	
G_CC-35	72	
G_CC-36	63	
G_CC-37	91	
G_CC-38	96	
G_CC-39	95	
G_CC-40	86	
G_CC-41	76	

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-42	66	
G_CC-43	103	100
G_CC-44	73	
G_CC-45	59	
G_CC-46	94	
G_CC-47	102	100
G_CC-48	59	
G_CC-49	92	
G_CC-50	62	
G_CC-51	93	
G_CC-52	100	
G_CC-53	101	
G_CC-54	96	99
G_CC-56	54	
G_CC-57	100	
G_CC-59	87	
G_CC-60	87	
G_CC-61	79	
G_CC-62	99	94
G_CC-63	100	
G_CC-64	89	
G_CC-65	53	
G_CC-66	52	
G_CC-67	95	99

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-68	69	
G_CC-69	65	
G_CC-70	100	
G_CC-71	54	
G_CC-72	71	
G_CC-73	55	
G_CC-74	51	
G_CC-76	104	92
G_CC-77	104	
G_CC-81	103	
G_CC-84	102	
G_CC-88	101	100
G_CC-91	100	100
G_CC-92	98	
G_CC-95	96	
G_CC-99	93	
G_CC-102	89	
G_CC-103	88	
G_CC-106	86	
G_CC-108	84	
G_CC-111	81	
G_CC-113	78	
G_CC-116	74	
G_CC-117	74	

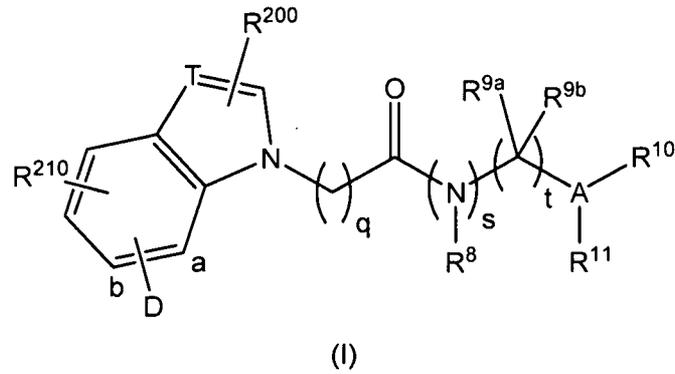
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-119	72	
G_CC-120	72	
G_CC-123	67	
G_CC-127	63	
G_CC-128	61	
G_CC-138	52	
G_CC-139	50	

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

Patentansprüche

1. Substituierte Indol-Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

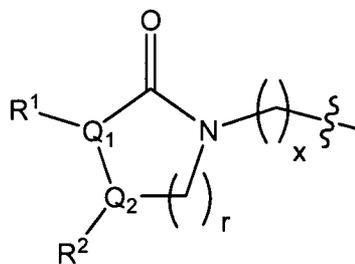
T für CH oder N steht;

q = 1, 2 oder 3 ist;

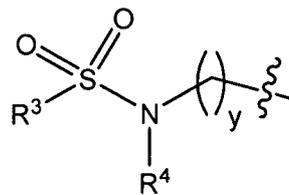
s = 0 oder 1 ist;

t = 0, 1, 2 oder 3 ist;

D in Position a oder b an das Indol-Gerüst gebunden ist und für einen der folgenden Reste D1 oder D2 steht



D1



D2;

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

x und y, unabhängig voneinander, jeweils für 0 oder 1 stehen;

r für 1, 2 oder 3 steht;

Q₁ und Q₂ unabhängig voneinander für C, CH oder N stehen;

R¹ und R² zusammen mit der sie verbindenden Gruppe –Q₁-Q₂- einen Cyclus bilden, der an einem oder mehreren seiner Kohlenstoff-Ringglieder mit einem oder mehreren Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, OCF₃, SH, SCF₃, Aryl und Heteroaryl substituiert und/oder mit wenigstens einem Aryl oder Heteroaryl anelliert sein kann, worin der Cyclus gesättigt, einfach oder mehrfach ungesättigt oder aromatisch ist, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist, ggf. ein oder mehr Heteroatome oder Heteroatomgruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, NR⁵⁰, O, S, S=O und S(=O)₂ enthalten kann; wobei der Rest R⁵⁰ H, C₁₋₆-Alkyl, -C(=O)-R⁵¹, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, und R⁵¹ C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

R³ für Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes Aryl oder Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl jeweils mit einem 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cyclus anelliert sein können, wobei der Cyclus jeweils gesättigt oder einfach oder mehrfach ungesättigt, nicht aber aromatisch ist und jeweils an einem oder mehreren seiner Kohlenstoff-Ringglieder mit einem oder mehreren Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, -CF₃, -O-CF₃, C₁₋₆-Alkyl und O-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann und ggf. ein oder mehr Heteroatome oder Heteroatomgruppen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, NR^{50a}, O, S, S=O und S(=O)₂ enthalten kann, wobei R^{50a} H, C₁₋₆-Alkyl, -C(=O)-R^{51a}, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet, und R^{51a} C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

R^4 für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht;

R^{200} für 0 bis 2 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, Aryl und Heteroaryl und/oder zwei benachbarte Substituenten R^{200} ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

R^{210} für 0 bis 3 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, Aryl und Heteroaryl;

R^8 für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht;

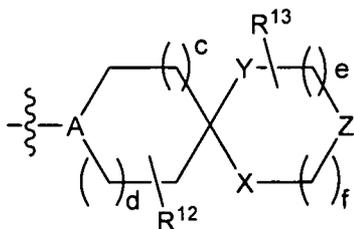
R^{9a} und R^{9b} jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten;

A für N oder CH steht;

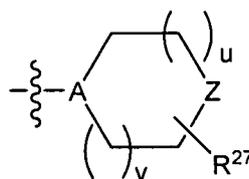
mit der Maßgabe, dass wenn s für 1 und t für 0 steht, A für CH steht; und

mit der Maßgabe, dass wenn s und t jeweils für 0 stehen, A für N steht;

die Reste R^{10} und R^{11} unter Einschluss von A eine spirocyclische oder cyclische Gruppe gemäß einer der allgemeinen Formeln (II) oder (III) darstellen,



(II)



(III)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

wobei

c, d, e, f, u und v jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten;

R^{12} , R^{13} und R^{27} jeweils unabhängig voneinander für 0 bis 4 Substituenten stehen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, OH, =O, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenem C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl;

und/oder jeweils zwei der 0-4 Substituenten R^{27} zusammen eine C_{1-3} -Alkylenbrücke darstellen, so dass der in der allgemeinen Formel (III) dargestellte Cyclus eine bicyclisch verbrückte Form annimmt;

und/oder zwei benachbarte der 0-4 Substituenten R^{13} ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

und/oder zwei benachbarte der 0-4 Substituenten R^{27} ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

X für $CR^{14a}R^{14b}$, NR^{15} oder O steht;

Y für $CR^{16a}R^{16b}$, NR^{17} oder O steht;

mit der Maßgabe, dass X nicht NR^{15} bedeutet, wenn Y NR^{17} bedeutet; und

mit der Maßgabe, dass X und Y nicht gleichzeitig O bedeuten;

wobei

R^{14a} , R^{14b} , R^{16a} und R^{16b} jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, OH, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten, oder für ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

und/oder jeweils R^{14a} und R^{14b} gemeinsam für =O und/oder jeweils R^{16a} und R^{16b} gemeinsam für =O stehen können;

R^{15} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten;

Z in der allgemeinen Formel (II) für $CR^{18a}R^{18b}$, NR^{19} oder O steht;

oder

Z in der allgemeinen Formel (II), in dem Fall, dass X für O und f für 0 steht, -
($C(R^{124})-C(R^{125})$)-bedeutet, wobei

R^{124} und R^{125} gemeinsam mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen ein ankondensiertes Aryl oder Heteroaryl bilden; oder

Z in der allgemeinen Formel (II), in dem Fall dass X für O und f für 0 steht,
= $(N(CR^{126}))$ - bedeutet, wobei das N-Atom einfach an das O-Atom gebunden ist, und

R^{126} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

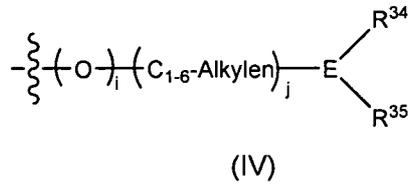
Z in der allgemeinen Formel (III) für $CR^{18a}R^{18b}$, NR^{19} , O, S, $S(=O)$ oder $S(=O)_2$ steht;

wobei

R^{18a} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

oder R^{18a} für eine Gruppe gemäß der allgemeinen Formel (IV) steht,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009



worin

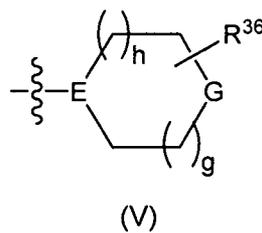
i und j jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen;

E für N oder CH steht, mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht,

R³⁴ und R³⁵ jeweils unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeuten;

oder R³⁴ und R³⁵ unter Einschluss von E ein 5- oder 6-gliedriges Aryl oder Heteroaryl bilden;

oder R³⁴ und R³⁵ unter Einschluss von E einen gesättigten Heterocyclus gemäß der allgemeinen Formel (V) bilden,



wobei

h und g unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten;

G für CR^{37a}R^{37b}, NR³⁸, O, S, S=O oder S(=O)₂ steht, mit der Maßgabe, dass wenn E für CH steht, G nicht für CR^{37a}R^{37b} steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{36} für 0 bis 4 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenem C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl;

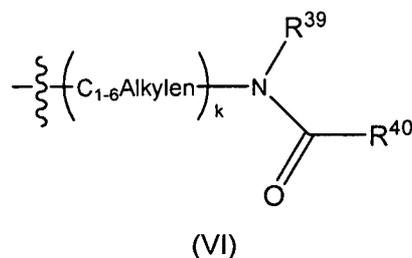
und/oder zwei benachbarte Substituenten R^{36} zusammen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl darstellen;

R^{37a} und R^{37b} jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten, oder für ein über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen;

R^{38} für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;

R^{18b} für H, OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, O-C₁₋₆-Alkyl, O-(C₃₋₈-Cycloalkyl), (C₁₋₆-Alkyl)-O-C₁₋₆-Alkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-O-(C₃₋₈-Cycloalkyl), Aryl, Heteroaryl, O-Aryl oder O-Heteroaryl steht, oder ein über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Aryl, O-Aryl, Heteroaryl oder O-Heteroaryl bedeutet;

oder R^{18b} für eine Gruppe gemäß der allgemeinen Formel (VI) steht,



worin

k für 0 oder 1 steht;

R^{39} für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

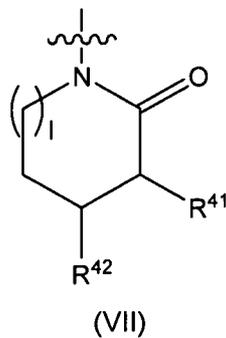
GRA3454-WO

22. Dezember 2009

R^{40} für C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet;

oder

R^{39} und R^{40} gemeinsam mit der sie verbindenden N-C(=O)-Gruppe einen Ring gemäß der allgemeinen Formel (VII) bilden,



worin

l für 0, 1 oder 2 steht;

und R^{41} und R^{42} gemeinsam mit den sie verbindenden Kohlenstoffatomen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl bilden;

R^{19} für H; oder $(P)_z-R^{22}$ steht,

worin

z für 0 oder 1 steht;

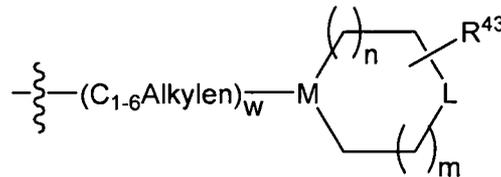
P für $(C=O)$, $S(=O)_2$ oder $C(=O)-N(R^{24})$ steht, wobei das N-Atom in der Gruppe $C(=O)-N(R^{24})$ mit R^{22} verknüpft ist, wobei

R^{24} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder für ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{22} für C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Aryl oder Heteroaryl bedeutet; oder

R^{22} für eine Gruppe gemäß der allgemeinen Formel (VIII) steht, worin



n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 0, 1 oder 2 steht;

w für 0 oder 1 steht,

M für CH oder N steht;

mit der Maßgabe, dass wenn P für $C(=O)-NR^{24}$ und w für 0 steht, M für CH steht; und

mit der Maßgabe, dass wenn z und w gleichzeitig für 0 stehen, M für CH steht;

L für $CR^{44a}R^{44b}$, NR^{45} , O, S, S=O oder $S(=O)_2$ steht;

R^{43} für 0 bis 4 Substituenten steht, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, OH, =O, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenem C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl;

und/oder zwei benachbarte der 0-4 Reste R^{43} zusammen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl darstellen;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{44a} und R^{44b} jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, OH, C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl stehen, oder ein über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten;

oder R^{44a} und R^{44b} gemeinsam für =O stehen können;

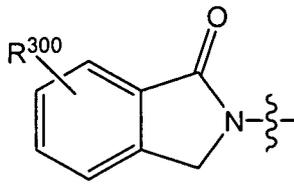
R^{45} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl steht, oder ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeutet;

wobei die oben genannten Reste C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylen, C_{1-6} -Alkylen, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein können und die oben angegebenen Reste C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkylen und C_{1-6} -Alkylen jeweils verzweigt oder unverzweigt sein können;

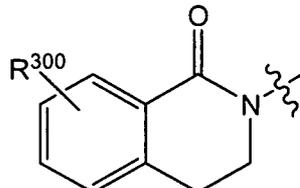
ggf. in Form eines einzelnen Enantiomers oder eines einzelnen Diastereomers, des Razemats, der Enantiomere, der Diastereomere, Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, sowie jeweils in Form ihrer Basen und/ oder physiologisch verträglichen Salze.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

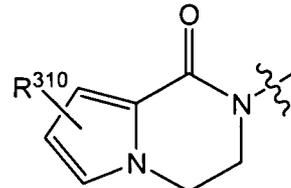
2. Substituierte Verbindung gemäß Anspruch 1, worin D1 für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



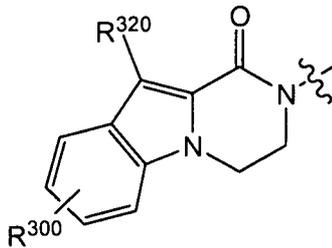
D1a



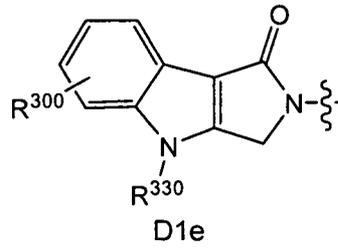
D1b



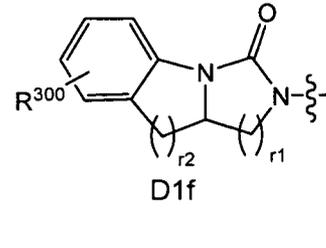
D1c



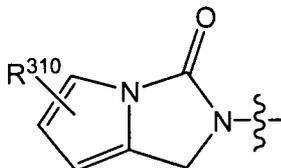
D1d



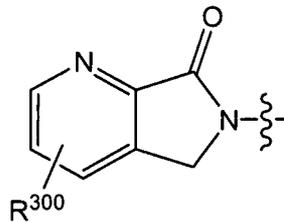
D1e



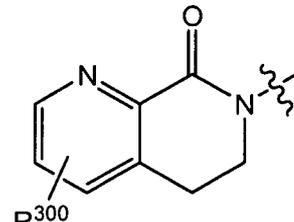
D1f



D1g

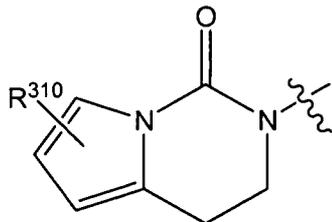


D1h



D1i

und



D1j

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

worin

R^{300} für 0, 1, 2, 3 oder 4 Substituenten steht, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$, C_{1-4} -Alkyl und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

R^{310} für 0, 1, 2 oder 3 Substituenten steht, die unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$, C_{1-4} -Alkyl und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

R^{320} für einen Substituenten steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-O-CF_3$ und C_{1-4} -Alkyl;

R^{330} für einen Substituenten steht ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C_{1-4} -Alkyl, Aryl, $-CH_2$ -Aryl und Heteroaryl;

r1 für 1 oder 2 steht und

r2 für 1 oder 2 steht.

3. Substituierte Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

R^3 für Phenyl, Naphthyl, Chromanyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Benzothienyl); Benzooxazolyl, Benzooxadiazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Imidazothiazolyl, Carbazolyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl (Dibenzothienyl) oder für ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl oder Naphthyl steht, bevorzugt für Phenyl, Naphthyl, Chromanyl, Benzothiophenyl (Benzothienyl), Benzooxadiazolyl, Thienyl, Pyridinyl, Imidazothiazolyl, Dibenzofuranyl oder für ein über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl steht, besonders bevorzugt für Phenyl, Naphthyl, Chromanyl, Benzothiophenyl (Benzothienyl) oder für ein über eine C_1 oder 2 -Alkylengruppe gebundenes Phenyl steht, wobei die vorstehend genannten Aryl oder Heteroaryl-Reste jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden, substituiert sind, wobei die Substituenten unabhängig voneinander insbesondere ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus $-O-C_{1-3}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br, I,

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

CF₃, OCF₃, OH, SH, Phenyl, Phenoxy, Naphthyl, Furyl, Thienyl und Pyridinyl und wobei die vorstehend genannten Alkylengruppen jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden, substituiert sind, wobei die Substituenten unabhängig voneinander insbesondere ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus –O-C₁₋₃-Alkyl, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, Phenyl, Phenoxy, Naphthyl, Furyl, Thienyl und Pyridinyl.

4. Substituierte Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin R⁴ für einen Substituenten steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl und Cyclopropyl, insbesondere für H steht.

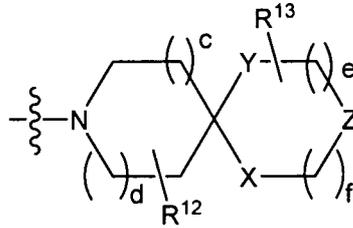
5. Substituierte Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin R⁸ für H; C₁₋₆-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl oder tert-Butyl; Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, -CH₂CF₃, Phenyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, oder über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert, steht.

6. Substituierte Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin R^{9a} und R^{9b} jeweils unabhängig voneinander für H; F; Methyl; Ethyl, iso-Propyl, CF₃, Methoxy; Cyclopropyl; Phenyl; Benzyl, Phenylethyl, C₁₋₃-Alkylen-Cyclopropyl, C₁₋₃-Alkylen-Cyclobutyl, C₁₋₃-Alkylen-Cyclopentyl, C₁₋₃-Alkylen-Cyclohexyl oder C₁₋₃-Alkylen-CF₃, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert, stehen, vorzugsweise R^{9a} und R^{9b} beide gleichzeitig für H stehen.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

7. Substituierte Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6,
worin

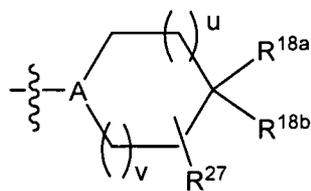
(a1) die allgemeine Formel (II) die folgende Teilstruktur (IIa) annimmt:



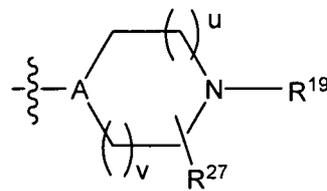
(IIa)

oder

(a2) die allgemeine Formel (III) eine der folgenden Teilstrukturen (IIIa) oder (IIIb)
annimmt:



(IIIa)

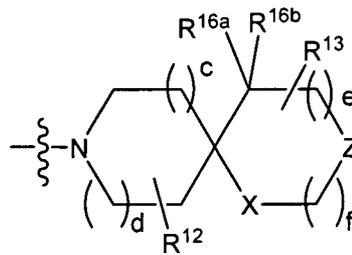


(IIIb)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

8. Substituierte Verbindung gemäß Anspruch 7, worin

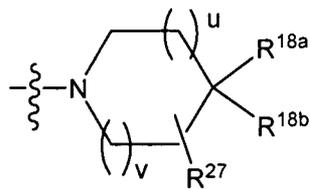
(a1) die Teilstruktur der Formel (IIa) die folgende Teilstruktur (IIb) annimmt:



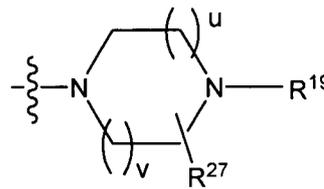
(IIb)

oder

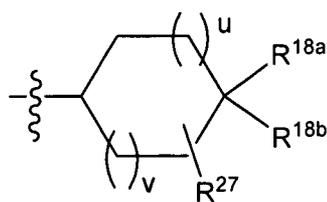
(a2) die Teilstrukturen der Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der folgenden Teilstrukturen (IIIc), (IIId), (IIIe) oder (IIIf) annehmen:



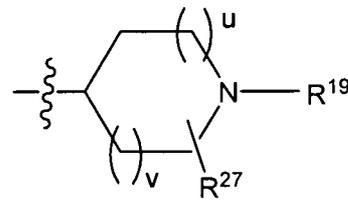
(IIIc)



(IIId)



(IIIe)



(IIIf)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

9. Substituierte Verbindung gemäß Anspruch 8, worin

(a1) die Teilstruktur der Formel (IIa) die Teilstruktur (IIb) annimmt und s und t jeweils für 0 stehen;

oder

(a2) die Teilstrukturen der Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der Teilstrukturen (IIIc) oder (IIId) annehmen und s und t jeweils für 0 stehen;

oder

(a3) die Teilstrukturen der Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der Teilstrukturen (IIIc) oder (IIId) annehmen und zwei der Substituenten R^{27} zusammen eine C_{1-3} -Alkylenbrücke bilden, so dass der in der Teilstruktur (IIIc) oder (IIId) dargestellte Cyclus eine bicyclisch verbrückte Form annimmt, und s und t jeweils für 0 stehen;

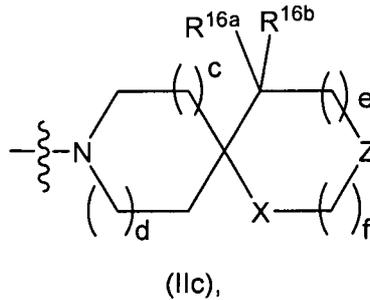
oder

(a4) die Teilstrukturen der Formeln (IIIa) und (IIIb) eine der Teilstrukturen (IIIc), (IIId), (IIIe) oder (III f) annehmen, s für 1 und t für 0, 1, 2 oder 3 stehen und R^8 für H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht sowie R^{9a} und R^{9b} jeweils unabhängig voneinander für H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl stehen.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

10. Substituierte Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9,
worin

(a1) s und t jeweils für 0 stehen und die allgemeine Formel (II) die folgende
Teilstruktur (IIc) annimmt



worin

c, d, e und f jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeuten;

X für $CR^{14a}R^{14b}$, NR^{15} oder O steht,

Z für $CR^{18a}R^{18b}$ oder NR^{19} steht,

oder

Z in dem Fall, dass X für O und f für 0 steht, $=N(CR^{126})-$ bedeutet, wobei das N-Atom einfach an das O-Atom gebunden ist,

R^{126} für H, C_{1-4} -Alkyl oder für ein ggf. über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O-C_{1-4}$ -Alkyl,

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

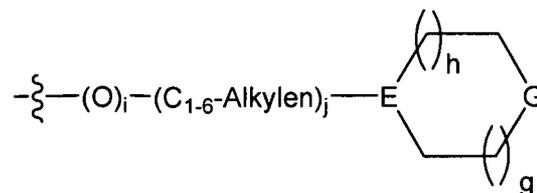
R^{14a} , R^{14b} , R^{16a} und R^{16b} , jeweils unabhängig voneinander für H oder für ein ggf. über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl stehen, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl, und/oder R^{16a} und R^{16b} gemeinsam für =O stehen;

R^{15} für H, C_{1-4} -Alkyl oder für ein ggf. über eine C_{1-3} -Alkylengruppe gebundenes, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl steht, wobei die Substituenten jeweils vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

R^{18a} für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine $-(O)_{0-1}$ - C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



(IVa)

steht, worin

i für 0 oder 1 steht;

j für 0 oder 1 steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

h und g, unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

G für $CR^{37a}R^{37b}$ oder NR^{38} steht;

wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C_{1-4} -Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

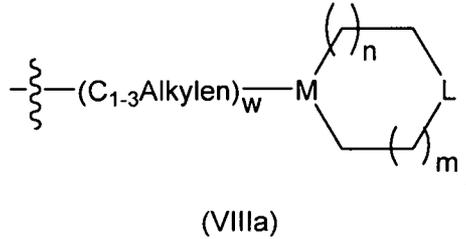
R^{38} für H; C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{18b} für H, OH, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C_{1-6} -Alkylen-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

R^{19} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C=O)-C_{1-6}$ -Alkyl; C_{1-6} -Alkylen-NH(C_{1-6} -Alkyl), C_{1-6} -Alkylen-N(C_{1-6} -Alkyl)₂ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl, oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)



steht, worin

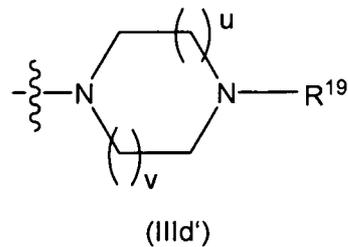
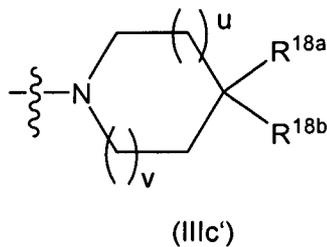
- w für 0 oder 1 steht;
- n für 0 oder 1 steht;
- m für 0 oder 1 steht;
- M für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht, M für CH steht;
- L für CR^{44a}R^{44b} oder NR⁴⁵ steht;

wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen;

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

oder

(a2) s und t jeweils für 0 stehen und die allgemeine Formel (III) eine der Teilstrukturen (IIIc') oder (III d') annimmt,



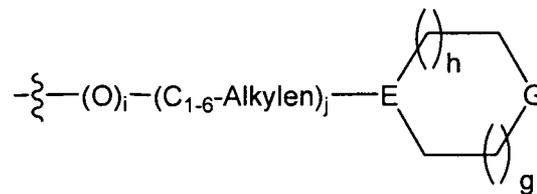
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

worin u und v unabhängig voneinander jeweils für 0, 1 oder 2 stehen,

R^{18a} für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine $-(O)_{0-1}\text{-}C_{1-6}$ -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O\text{-}C_{1-4}$ -Alkyl,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



(IVa)

steht, worin

i für 0 oder 1 steht;

j für 0 oder 1 steht;

h und g, unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

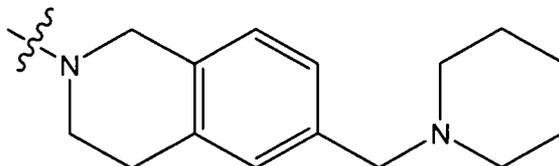
G für $CR^{37a}R^{37b}$ oder NR^{38} steht;

wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C_{1-4} -Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{38} für H; C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Pyridyl steht; oder

R^{18a} für den folgenden Rest steht:

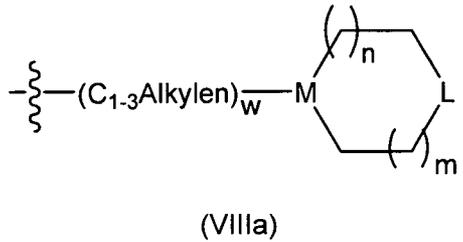


R^{18b} für H, OH, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C_{1-6} -Alkylen-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

R^{19} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, -(C=O)- C_{1-6} -Alkyl; C_{1-6} -Alkylen-NH(C_{1-6} -Alkyl), C_{1-6} -Alkylen-N(C_{1-6} -Alkyl)₂ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und O- C_{1-4} -Alkyl,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)



steht, worin

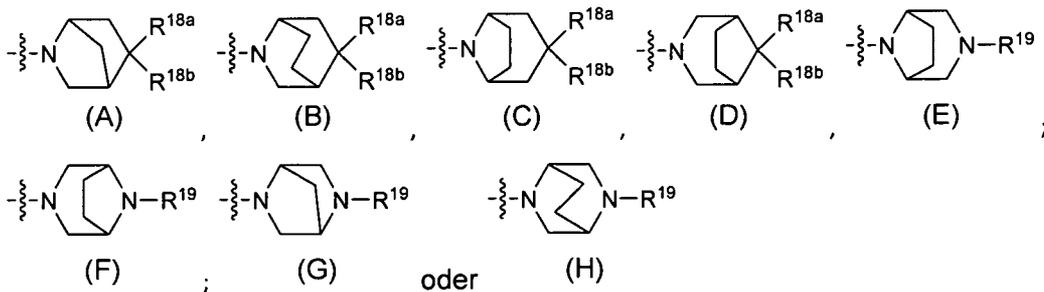
- w für 0 oder 1 steht;
- n für 0 oder 1 steht;
- m für 0 oder 1 steht;
- M für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht, M für CH steht;
- L für CR^{44a}R^{44b} oder NR⁴⁵ steht;

wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen;

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

oder

(a3) s und t jeweils für 0 stehen und die allgemeine Formel (III) eine der folgenden Teilstrukturen (A)-(H) annimmt



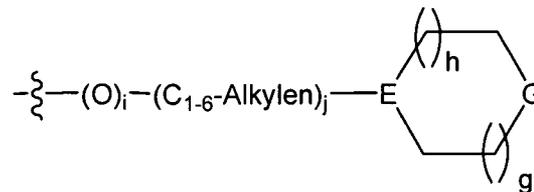
GRA3454-WO
22. Dezember 2009

und worin

R^{18a} für H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine $-(O)_{0-1}\text{-}C_{1-6}\text{-Alkylengruppe}$ gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O\text{-}C_{1-4}\text{-Alkyl}$,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



(IVa)

steht, worin

i für 0 oder 1 steht;

j für 0 oder 1 steht;

h und g , unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

G für $CR^{37a}R^{37b}$ oder NR^{38} steht;

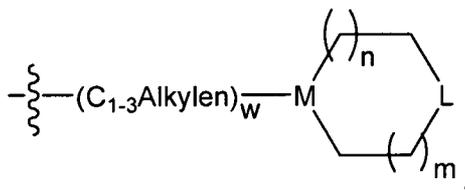
wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C_{1-4} -Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

R^{38} für H; C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{18b} für H, OH, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C₁₋₆-Alkyl-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl,

R^{19} für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C=O)-C₁₋₆-Alkyl; C₁₋₆-Alkyl-NH(C₁₋₆-Alkyl), C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-Alkyl)₂ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl, oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)



(VIIIa)

steht, worin

w für 0 oder 1 steht;
n für 0 oder 1 steht;
m für 0 oder 1 steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

- M für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht, M für CH steht;
L für CR^{44a}R^{44b} oder NR⁴⁵ steht;

wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen;

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

oder

(a4)

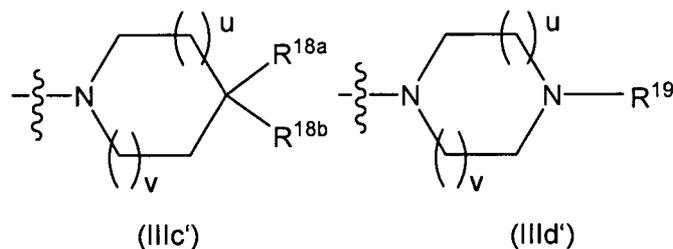
s für 1 steht,

t für 0, 1, 2 oder 3 steht,

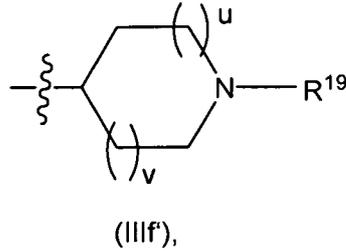
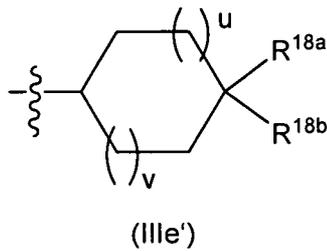
R⁸ für H, C₁₋₄-Alkyl oder C₃₋₆ Cycloalkyl steht

R^{9a} und R^{9b} unabhängig voneinander jeweils für H, C₁₋₄-Alkyl oder C₃₋₆ Cycloalkyl stehen, vorzugsweise beide jeweils für H stehen;

die allgemeine Formel (III) eine der folgenden Teilstrukturen (IIIc'), (III d'), (IIIe') oder (III f') annimmt.



GRA3454-WO
22. Dezember 2009

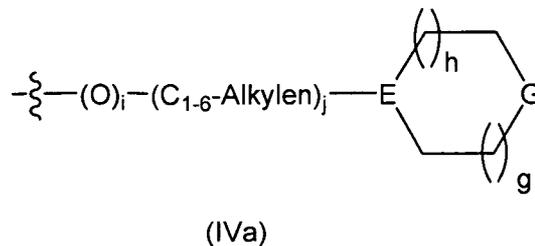


worin u und v jeweils unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 stehen,

R^{18a} für H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, oder für über eine -(O)₀₋₁-C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl,

oder

R^{18a} für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (IVa)



steht, worin

i für 0 oder 1 steht;

j für 0 oder 1 steht;

h und g, unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen,

E für N oder CH steht; mit der Maßgabe, dass wenn i für 1 und j für 0 steht, E für CH steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G für CR^{37a}R^{37b} oder NR³⁸ steht;

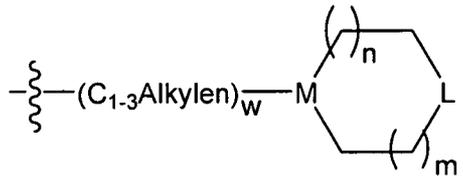
wobei R^{37a} und R^{37b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₄-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen,

R³⁸ für H; C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{18b} für H, OH, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyrimidyl, Thiazolyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; O-Phenyl oder O-Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, über C₁₋₆-Alkylen-NH(C=O) verbrücktes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl,

R¹⁹ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C=O)-C₁₋₆-Alkyl; C₁₋₆-Alkylen-NH(C₁₋₆-Alkyl), C₁₋₆-Alkylen-N(C₁₋₆-Alkyl)₂ oder für Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Triazolyl, Pyrimidinyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Imidazolyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl, oder für den Rest gemäß der allgemeinen Formel (VIIIa)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009



(VIIIa)

steht, worin

- | | |
|---|---|
| w | für 0 oder 1 steht; |
| n | für 0 oder 1 steht; |
| m | für 0 oder 1 steht; |
| M | für CH oder N steht, mit der Maßgabe, dass wenn w für 0 steht,
M für CH steht; |
| L | für CR ^{44a} R ^{44b} oder NR ⁴⁵ steht; |

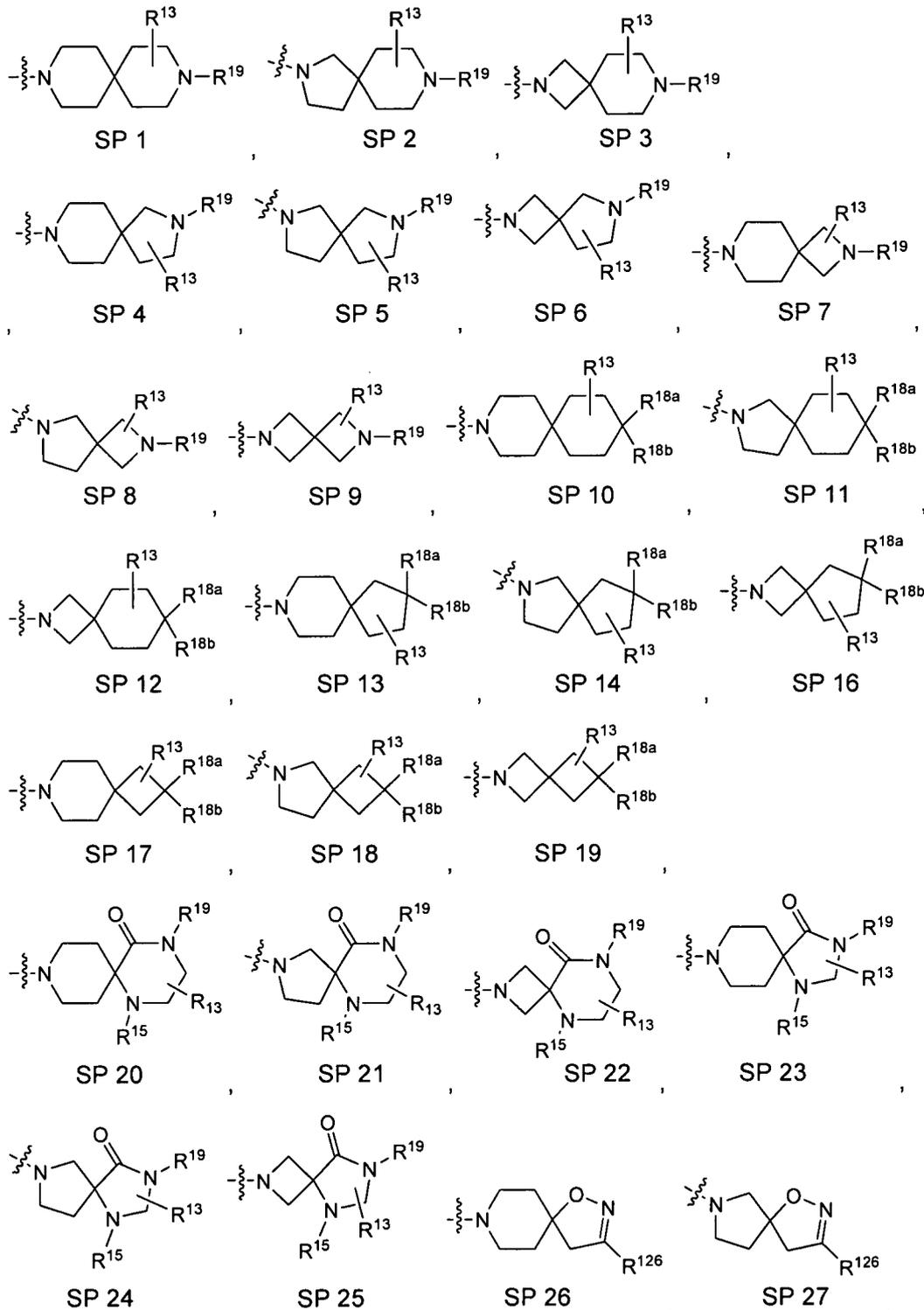
wobei R^{44a} und R^{44b} unabhängig voneinander für H; F oder C₁₋₆-Alkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, stehen;

R⁴⁵ für H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder Pyridyl steht.

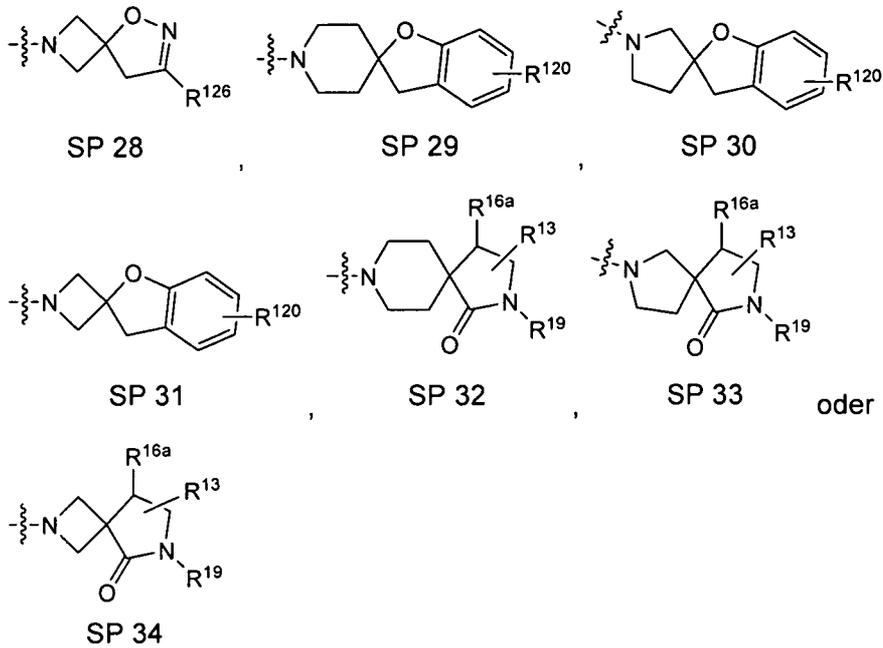
GRA3454-WO

22. Dezember 2009

11. Substituierte Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, worin die Teilstruktur (II) eine der folgenden Teilstrukturen annimmt:



GRA3454-WO
22. Dezember 2009



wobei

R^{13} für 1 oder 2 Reste ausgewählt aus H und Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

und/oder zwei der Substituenten R^{13} zusammen =O bilden;

und/oder und/oder zwei benachbarte Substituenten R^{13} zusammen ein anelliertes Aryl oder Heteroaryl, insbesondere eine Benzogruppe, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, bilden, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , C_{1-4} -Alkyl, OCF_3 , OH und $O-C_{1-4}$ -Alkyl;

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

R¹⁵ für H; C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl oder für unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für ein über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

R^{16a} für H, C₁₋₆-Alkyl oder für Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

R^{18a} für H; C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂; NH(C₁₋₆-Alkyl), Azetidinyll; Pyrrolidinyll, Piperidinyll, 4-(C₁₋₆Alkyl)-Piperazinyll; Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; oder für über eine -(O)_{0/1}-C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes N(C₁₋₆-Alkyl)₂; NH(C₁₋₆-Alkyl), Azetidinyll; Pyrrolidinyll, Piperidinyll, 4-(C₁₋₆Alkyl)-Piperazinyll; Phenyl, Imidazolyl, Triazolyl, oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten von C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, Azetidinyll; Pyrrolidinyll, Piperidinyll und 4-(C₁₋₆Alkyl)-Piperazinyll jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, =O, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl und wobei die Substituenten von Phenyl, Imidazolyl, Triazolyl, oder Pyridyl jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

R^{18b} für H; OH; C₁₋₆-Alkyl; Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten oder für über eine C₁₋₆-Alkylengruppe gebundenes Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; steht, wobei die Substituenten von Phenyl und Pyridyl jeweils

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

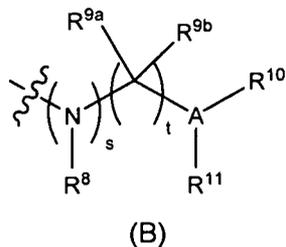
R¹⁹ für H; C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Thiazolyl, oder Triazolyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten oder für über eine C₁₋₆-Alkylengruppe oder (C=O)-Gruppe gebundenes Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten von Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Imidazolyl, Thiazolyl, und Triazolyl jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

R¹²⁰ für H; F; Cl; ; OH; OCH₃, O-CF₃, C₁₋₆-Alkyl; CF₃, Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht, wobei die Substituenten von Phenyl, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl;

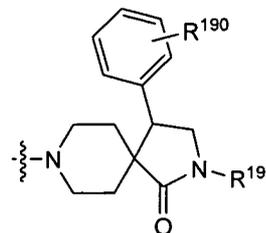
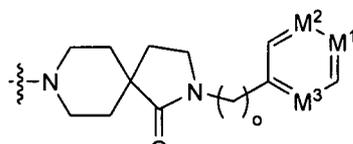
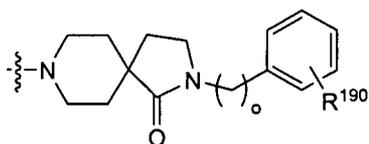
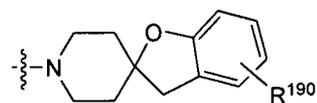
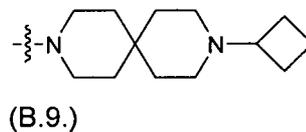
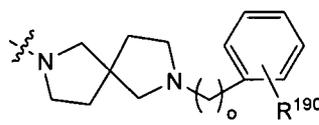
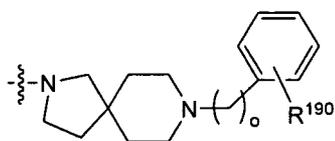
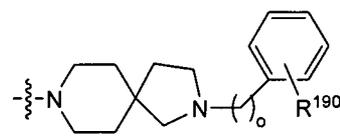
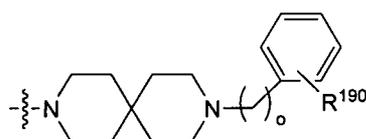
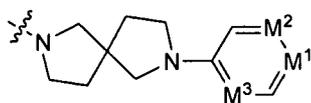
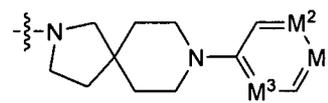
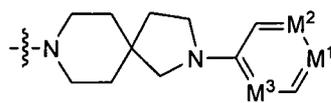
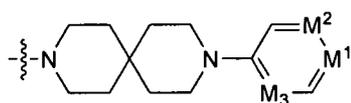
R¹²⁶ für H; C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₆-Cycloalkyl; Phenyl oder Pyridyl; oder für über eine C₁₋₃-Alkylengruppe gebundenes C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht, wobei die Substituenten von Phenyl und Pyridyl, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, C₁₋₄-Alkyl, OCF₃, OH und O-C₁₋₄-Alkyl.

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

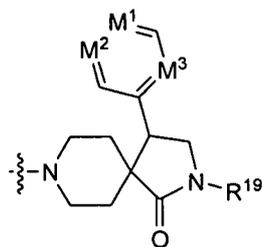
12. Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, worin in der allgemeinen Formel (I) die folgende Teilstruktur (B)



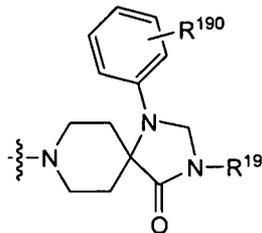
ausgewählt ist aus



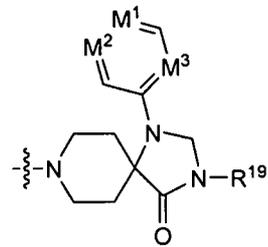
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



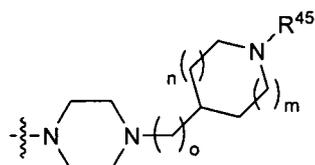
(B.16.)



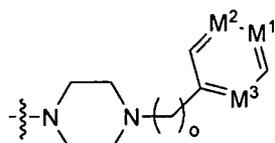
(B.17.)



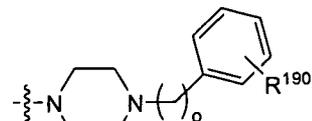
(B.18.)



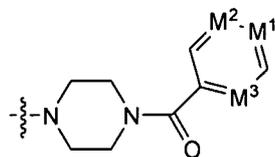
(B.19.)



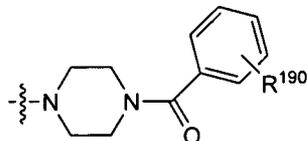
(B.20.)



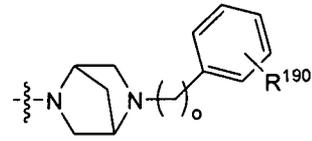
(B.21.)



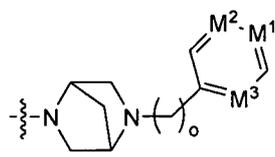
(B.22.)



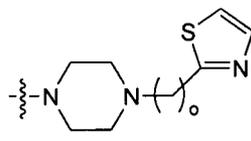
(B.23.)



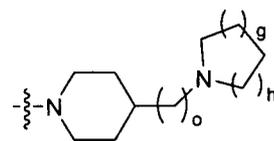
(B.24.)



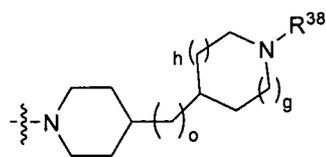
(B.25.)



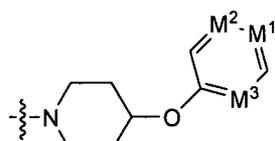
(B.26.)



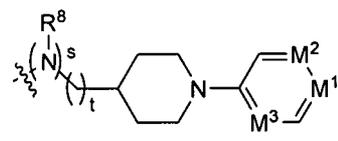
(B.27.)



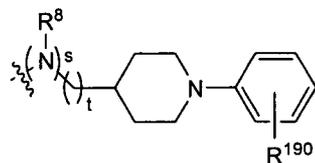
(B.28.)



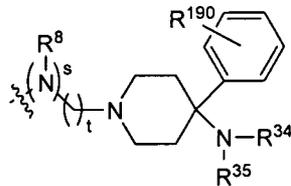
(B.29.)



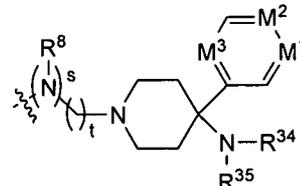
(B.30.)



(B.31.)

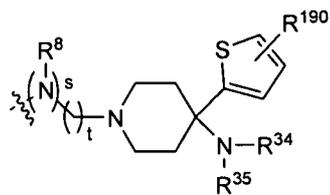


(B.32.)

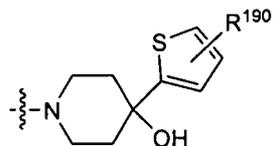


(B.33.)

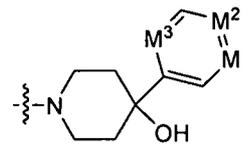
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



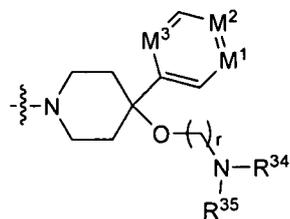
(B.34.)



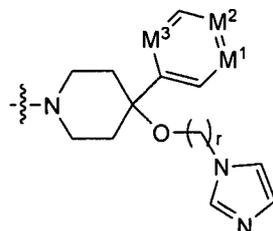
(B.35.)



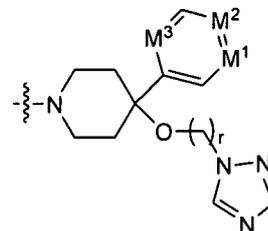
(B.36.)



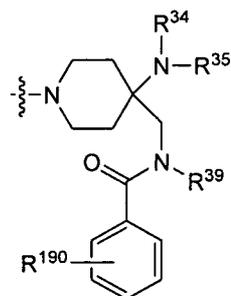
(B.37.)



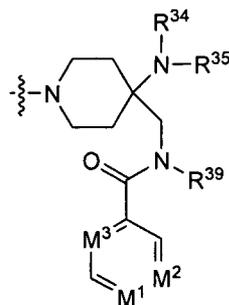
(B.38.)



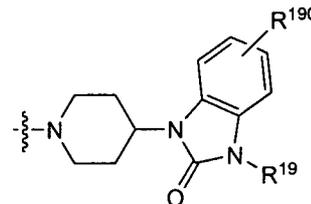
(B.39.)



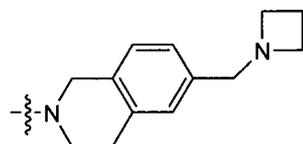
(B.40.)



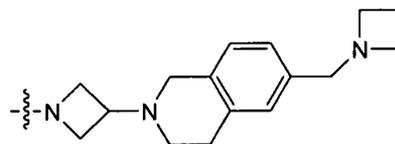
(B.40.)



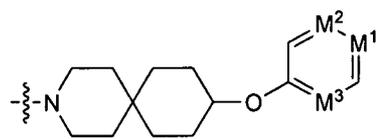
(B.41.)



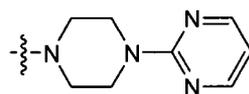
(B.42.) oder



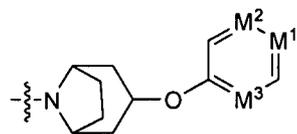
(B.43.)



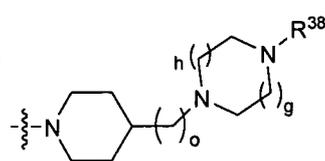
(B.44.)



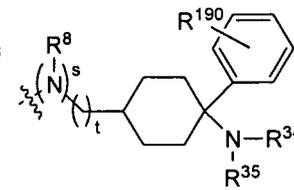
(B.45.)



(B.46.)

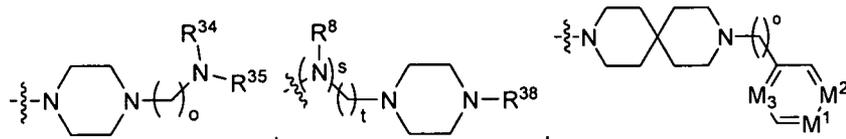


(B.47.)



(B.48.)

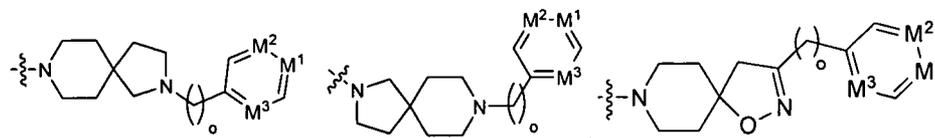
GRA3454-WO
22. Dezember 2009



(B.49.)

(B.50.)

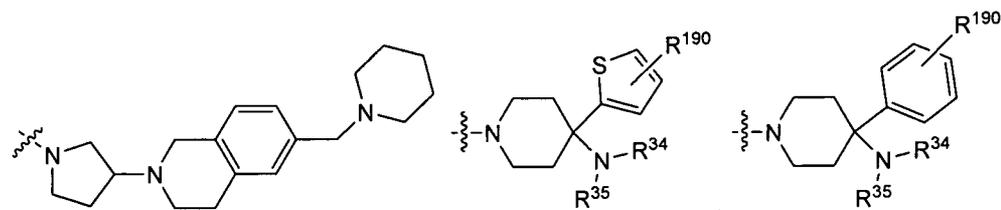
(B.51.)



(B.52.)

(B.53.)

(B.54.)



(B.55.)

(B.56)

(B.57)

worin

h = 0 oder 1;

g = 0 oder 1;

m = 0 oder 1;

n = 0 oder 1;

o = 0, 1, 2 oder 3;

r = 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2;

s = 0 oder 1;

t = 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 0, 1, oder 2, mit der Maßgabe, dass wenn s für 0 steht, t ebenfalls für 0 steht;

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

M^1 , M^2 und M^3 unabhängig voneinander jeweils für N oder CH stehen können, wobei eine Variabel aus M^1 , M^2 und M^3 für N und die beiden anderen jeweils für CH stehen;

R^8 für H; C_{1-6} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl oder tert-Butyl; C_{3-6} -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht;

R^{19} für H; C_{1-6} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl oder tert-Butyl; C_{3-6} -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl; jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten, steht;

R^{34} und R^{35} vorzugsweise unabhängig voneinander Methyl oder Ethyl sind oder zusammen mit dem sie verbindenden N-Atom eine Azetidiny-, Pyrrolidiny-, Piperidiny-, 4-(C_{1-6} Alkyl)-Piperaziny-Gruppe bilden, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten;

R^{38} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{39} für H; C_{1-6} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl oder tert-Butyl; C_{3-6} -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit gleichen oder verschiedenen Substituenten; und

R^{45} für H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder Pyridyl steht;

R^{190} 0-4 Substituenten darstellt, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus F, Cl, O-CF₃, CF₃ oder CN.

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

13. Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

Nr.	Verbindung
G-01	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-02	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-03	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-04	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(1-oxo-4-phenyl-2,4,8-triazaspiro[4.5]decan-8-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-05	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-06	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-pyridin-3-yl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G-07	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G-08	7-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G-10	7-Chlor-2-(1-(3-oxo-3-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)propyl)-1H-indol-7-yl)isoindolin-1-on
G-11	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)isoindolin-1-on
G-12	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(8-(pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on
G-13	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(3-(pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-14	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(8-(pyridin-4-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-15	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(3-(pyridin-4-yl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on
G-16	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(3-(6-(piperidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-17	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(7-(pyridin-4-yl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-18	N-(1-(2-(9-(azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoethyl)-1H-indol-7-yl)-4-methoxy-2,6-dimethylbenzolsulfonsäure amid
G-19	7-Chlor-2-(1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on
G-20	7-Chlor-2-(1-(2-(9-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoethyl)-1H-indol-6-yl)isoindolin-1-on

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G-21	2-(1-(2-(9-(Azetidin-1-yl)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoethyl)-1H-indol-6-yl)-7-chlorisoindolin-1-on
G-22	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-(1-(2-oxo-2-(9-(pyridin-4-yloxy)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)benzolsulfonsäure amid
G-23	8-Chlor-4-methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[3,4-b]indol-1-on
G-24	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-methyl]-benzolsulfonsäure amid
G-26	7-Methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G-27	5-Methyl-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-1,2-dihydro-pyrrolo[2,1-e]imidazol-3-on
G-31	10-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on
G-33	8-Chlor-2-[1-[2-oxo-2-(9-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on
G_CC-1	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-2	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-3	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-4	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-5	N-[1-[2-[4-(4-Fluorphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-6	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-7	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-8	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-9	2-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[[1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-acetamid
G_CC-10	N-[1-[2-(3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-11	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid
G_CC-12	N-[1-[2-[3-(4-Fluorphenyl)-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-13	N-[1-[2-(3-Benzyl-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-14	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-15	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[3-(4-dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-acetamid
G_CC-16	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-2-[7-[[naphthalin-1-ylsulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-17	N-[4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-18	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid
G_CC-19	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-[7-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-20	N-[1-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-21	2-[7-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-22	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-23	3-[6-[[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-24	2-[6-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-25	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-2-[7-[[naphthalin-1-ylsulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-26	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[3-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-N-methyl-acetamid
G_CC-27	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-28	2-[7-[[[4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid
G_CC-29	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-2-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid
G_CC-30	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-[6-[[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetamid
G_CC-31	N-[1-[2-[1-(4-Fluorphenyl)-3-methyl-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-32	N-[1-[2-(3-Benzyl-4-oxo-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-33	N-[1-[2-[2-[(4-fluorphenyl)-methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-34	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[2-(pyridin-4-yl-methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-35	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-36	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-37	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid
G_CC-38	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-naphthalin-1-sulfonsäure amid
G_CC-39	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-40	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-41	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-42	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-43	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-44	N-[1-[3-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-45	N-[1-[3-[4-(4-Hydroxy-4-pyridin-2-yl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-46	N-[3-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid
G_CC-47	3-[7-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-48	N-[1-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid
G_CC-49	N-[3-(4-Dimethylamino-4-phenyl-piperidin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid
G_CC-50	N-[4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-cyclohexyl]-3-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-51	N-[2-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-52	N-[1-[3-Oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid
G_CC-53	N-[1-[2-Oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-2-(trifluormethyl)-benzolsulfonsäure amid
G_CC-54	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-56	N-[3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propyl]-3-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-propionamid
G_CC-57	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-pyridin-3-yl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-59	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-60	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-61	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-62	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-63	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-64	7-Chlor-2-[1-[3-[4-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-65	4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid
G_CC-66	8-[3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-propanoyl]-3-[(4-fluorphenyl)-methyl]-3,8-diazaspiro[4.5]decan-4-on
G_CC-67	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-68	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-69	7-Chlor-2-[1-[3-(4-hydroxy-4-pyridin-3-yl-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on
G_CC-70	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-71	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-72	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-73	3-[7-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-74	3-[6-[[[(4-Chlor-2,5-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-propionamid
G_CC-76	2-[6-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-76)
G_CC-77	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-2-[7-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-77)
G_CC-81	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-3-[6-[[[(4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-81)
G_CC-84	N-[1-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-7-yl]-4-methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonsäure amid (G_CC-84)
G_CC-88	2-[7-[[[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-88)
G_CC-91	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-91)
G_CC-92	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-(4-pyridin-4-yloxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-92)

GRA3454-WO

22. Dezember 2009

G_CC-95	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-2-[6-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-95)
G_CC-99	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-[6-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-99)
G_CC-102	N-[2-[4-(3-Fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-[7-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-acetamid (G_CC-102)
G_CC-103	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-ethyl]-acetamid (G_CC-103)
G_CC-106	7-Chlor-2-[1-[3-oxo-3-(3-pyridin-4-yl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-yl)-propyl]-1H-indol-7-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-106)
G_CC-108	N-[[1-[2-[6-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-acetyl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-4-yl]-methyl]-pyridin-4-carbonsäure amid (G_CC-108)
G_CC-111	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-acetamid (G_CC-111)
G_CC-113	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-[4-(3-fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-N-methyl-acetamid (G_CC-113)
G_CC-116	3-[6-[[4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-propionamid (G_CC-116)
G_CC-117	N-[2-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-3-[6-[[4-methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)sulfonyl]amino]-1H-indol-1-yl]-N-methyl-propionamid (G_CC-117)
G_CC-119	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-propionamid (G_CC-119)
G_CC-120	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-120)
G_CC-123	3-[7-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[(1-pyridin-4-yl-piperidin-4-yl)-methyl]-propionamid (G_CC-123)
G_CC-127	3-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-[2-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-ethyl]-N-methyl-propionamid (G_CC-127)
G_CC-128	7-Chlor-2-[1-[2-[4-(3-fluorphenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-1H-indol-6-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-on (G_CC-128)
G_CC-138	2-[6-(4-Chlor-3-oxo-1,2-dihydro-isoindol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-N-methyl-N-[3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-acetamid (G_CC-138)

GRA3454-WO
22. Dezember 2009

G_CC-139	4-Methoxy-2,6-dimethyl-N-[1-[2-oxo-2-[4-(pyridin-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-1H-indol-7-yl]-benzolsulfonsäure amid (G_CC-139)
----------	--

ggf. in Form eines einzelnen Enantiomers oder eines einzelnen Diastereomers, des Razemats, der Enantiomere, der Diastereomere, Mischungen von Enantiomere oder Diastereomeren, jeweils in Form ihrer Basen und/oder physiologisch verträglichen Salze, insbesondere der Hydrochlorid-Salze.

14. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13.

15. Verwendung wenigstens einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem Schmerz, viszeralem Schmerz, neuropathischem Schmerz, chronischem Schmerz und/oder Entzündungsschmerz; Migräne; Diabetes; Erkrankungen der Atemwege; entzündlichen Darmerkrankungen; neurologischen Erkrankungen; Entzündungen der Haut; rheumatischen Erkrankungen; septischem Schock; Reperfusionssyndrom; Fettleibigkeit und/oder als Angiogenese-Inhibitor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/000630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D401/14 C07D403/12 C07D409/12 C07D471/10 C07D487/10
 A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/497 A61P25/00 A61P29/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/128765 A1 (WOOD MICHAEL R [US] ET AL) 15 June 2006 (2006-06-15) paragraph [0001]; example 95	1-15
A	WO 2008/033739 A (NEUROGEN CORP [US]; CHANDRASEKHAR JAYARAMAN [US]; GUO QIN [US]; IHLE D) 20 March 2008 (2008-03-20) the whole document	1-15
A	WO 00/59886 A (NEUROGEN CORP [US]; DESIMONE ROBERT W [US]; HUTCHISON ALAN [US]; SHAW) 12 October 2000 (2000-10-12) the whole document	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 6 April 2010	Date of mailing of the international search report 22/04/2010
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Von Daacke, Axel
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/000630

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006128765 A1	15-06-2006	NONE	
WO 2008033739 A	20-03-2008	NONE	
WO 0059886 A	12-10-2000	AU 4055300 A	23-10-2000
		CA 2369544 A1	12-10-2000
		EP 1165518 A2	02-01-2002
		JP 2002541145 T	03-12-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/000630

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D401/14 C07D403/12 C07D409/12 C07D471/10 C07D487/10
 A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/497 A61P25/00 A61P29/00

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2006/128765 A1 (WOOD MICHAEL R [US] ET AL) 15. Juni 2006 (2006-06-15) Absatz [0001]; Beispiel 95	1-15
A	WO 2008/033739 A (NEUROGEN CORP [US]; CHANDRASEKHAR JAYARAMAN [US]; GUO QIN [US]; IHLE D) 20. März 2008 (2008-03-20) das ganze Dokument	1-15
A	WO 00/59886 A (NEUROGEN CORP [US]; DESIMONE ROBERT W [US]; HUTCHISON ALAN [US]; SHAW) 12. Oktober 2000 (2000-10-12) das ganze Dokument	1-15

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. April 2010

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/04/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, Axel

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/000630

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2006128765 A1	15-06-2006	KEINE	
WO 2008033739 A	20-03-2008	KEINE	
WO 0059886 A	12-10-2000	AU 4055300 A	23-10-2000
		CA 2369544 A1	12-10-2000
		EP 1165518 A2	02-01-2002
		JP 2002541145 T	03-12-2002