



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 03 441 T2** 2006.09.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 476 419 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 03 441.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/05782**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 713 689.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/065789**
(86) PCT-Anmeldetag: **04.02.2003**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.08.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.11.2004**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.02.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.09.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 237/24** (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 271/00 (2006.01)
C07D 261/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
355062 P **08.02.2002** **US**
410775 P **12.09.2002** **US**

(73) Patentinhaber:
Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., US

(74) Vertreter:
Abitz & Partner, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:
WOOD, R., Michael, Rahway, NJ 07065-0907, US;
ANTHONY, J., Neville, Rahway, NJ 07065-0907, US;
BOCK, G., Mark, Rahway, NJ 07065-0907, US;
FENG, Dong-Mei, Rahway, NJ 07065-0907, US;
KUDUK, D., Scott, Rahway, NJ 07065-0907, US;
SU, Dai-Shi, Rahway, NJ 07065-0907, US; WAI,
Jenny Miu-chun, Rahway, NJ 07065-0907, US

(54) Bezeichnung: **N-BIPHENYLMETHYLAMINOCYCLOALKANCARBOXAMID-DERIVATIVE**

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

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

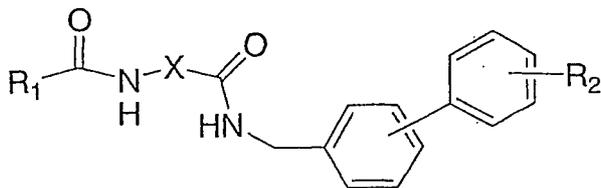
Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Diese Erfindung betrifft Aminocycloalkancarboxamidverbindungen. Speziell betrifft diese Erfindung Aminocycloalkancarboxamidverbindungen, die Bradykininantagonisten oder inverse Bradykininagonisten sind.

[0002] Bradykinin ("BK") ist ein Kinin, das bei den pathophysiologischen Prozessen, die mit akutem und chronischem Schmerz und akuter und chronischer Entzündung einhergehen, eine wichtige Rolle spielt. Bradykinin (BK) ist, ähnlich wie andere Kinine, ein Autakoid-Peptid, das durch die katalytische Wirkung von Kallikrein-Enzymen auf Plasma- und Gewebevorläufer, Kininogene genannt, erzeugt wird. Die biologischen Wirkungen von BK werden durch wenigstens zwei bedeutende, an G-Protein gekoppelte BK-Rezeptoren, die als B1 und B2 bezeichnet werden, vermittelt. Es wird allgemein angenommen, daß B2-Rezeptoren, nicht jedoch B1-Rezeptoren, in normalen Geweben exprimiert werden, und daß eine Gewebeschädigung oder eine bakterielle Infektion schnell die B1-Rezeptorexpression induzieren kann. Dies macht den B1-Rezeptor zu einem besonders attraktiven Ziel für Arzneimittel. Die putative Rolle von Kininen und speziell BK bei der Schmerz- und Entzündungsbewältigung gab den Anstoß zur Entwicklung wirksamer und selektiver BK-Antagonisten. In den vergangenen Jahren haben sich die Anstrengungen vermehrt, in der Erwartung, daß geeignete therapeutische Mittel mit analgetischen und antiinflammatorischen Eigenschaften für eine Linderung von Krankheiten, die durch einen Weg über den BK-Rezeptor vermittelt werden, sorgen würden (siehe z.B. M.G. Bock und J. Longmore, *Current Opinion in Chem. Biol.*, 4:401-406 (2000)). Demgemäß besteht ein Bedarf an neuen Verbindungen, die wirksam die Aktivierung von Bradykininrezeptoren blockieren oder umkehren. Solche Verbindungen wären bei der Schmerz- und Entzündungsbewältigung sowie bei der Behandlung oder Prävention von durch Bradykinin vermittelten Erkrankungen und Störungen geeignet; ferner wären solche Verbindungen auch als Forschungshilfsmittel (in vivo und in vitro) geeignet.

[0003] Die veröffentlichte kanadische Anmeldung Nr. 2 050 769 offenbart Verbindungen der Formel:



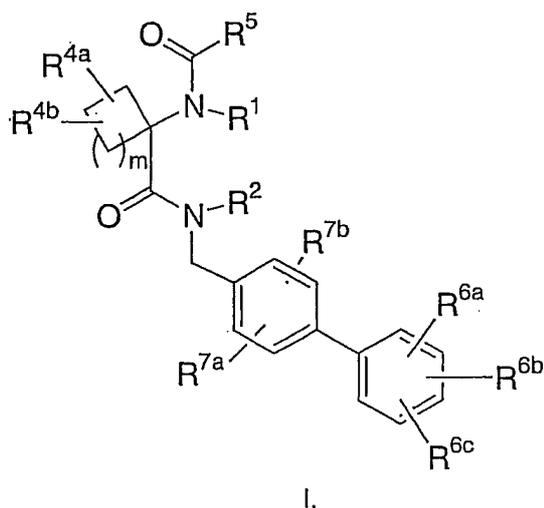
die Zwischenprodukte bei der Herstellung von Angiotensin-II-Antagonisten sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0004] Die vorliegende Erfindung stellt Biphenylcycloalkancarboxamidderivate, die Bradykininantagonisten oder inverse Bradykininagonisten sind, pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Verwendung solcher Verbindungen als therapeutische Mittel zur Verfügung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0005] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch annehmbare Salze davon zur Verfügung:



I,

wobei

 R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff und
- (2) C_{1-4} -Alkyl,

 R^{4a} und R^{4b} unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen und
- (3) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 4 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, OR^a , $OC(O)R^a$, $S(O)_kR^d$, $OS(O)_2R^d$ und NR^1R^2 , oder R^{4a} und R^{4b} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie beide gebunden sind, ein exocyclisches Methylen bilden, das gegebenenfalls mit 1 bis 2 Gruppen, ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Halogenen, und C_{1-4} -Alkyloxy, substituiert ist,

 R^5 ausgewählt ist aus

- (1) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , COR^a , SO_2R^d , CO_2R^a , $OC(O)R^a$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bC(O)_2R^a$, $C(O)NR^bR^c$, C_{3-8} -Cycloalkyl,
- (2) C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano und Phenyl,
- (3) C_{3-6} -Alkynyl,
- (4) C_{2-6} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxyethyl,
- (5) $(CH_2)_k$ -Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , $C(O)_2R^a$, C_{1-4} -Alkyl und C_{1-3} -Halogenalkyl, wobei Aryl ausgewählt ist aus Phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl und Naphthyl,
- (6) $(CH_2)_k$ -Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , C_{1-4} -Alkyl und C_{1-3} -Halogenalkyl, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus (a) einem 5gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem Ring-Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, und gegebenenfalls mit bis zu 3 zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen, wobei der Ring gegebenenfalls benzokondensiert ist, (b) einem 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 bis 3 Ring-Stickstoffatome und N-Oxide davon enthält, wobei der Ring gegebenenfalls benzokondensiert ist, und (c) einem 5- oder 6gliedrigen nichtaromatischen heterocyclischen Ring, ausgewählt aus Tetrahydrofuranyl, 5-Oxotetrahydrofuranyl, 2-Oxo-2H-pyranyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinyl,
- (7) $C(O)_2R^a$ und
- (8) $C(O)NR^bR^c$,

 R^{6a} ausgewählt ist aus

- (1) C_{1-8} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, COR^a , CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, OR^a , $OC(O)R^a$, SR^a , SO_2R^d , $S(O)R^d$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bSO_2R^d$, $NR^bCO_2R^a$,
- (2) C_{3-8} -Cycloalkyl,
- (3) C_{2-8} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit CO_2R^a ,
- (4) Halogen,
- (5) Cyano,
- (6) Nitro,

- (7) NR^bR^c ,
- (8) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
- (9) $\text{NR}^b\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (10) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (11) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (12) $\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$,
- (13) CO_2R^a ,
- (14) COR^a ,
- (15) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (16) $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$,
- (17) $\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$,
- (18) $\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (19) OR^a ,
- (20) $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$,
- (21) $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^d$,
- (22) $\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ und

(23) gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus, wobei der Heterocyclus ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring mit einem Ring-Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, und gegebenenfalls mit bis zu 3 zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen, 4,5-Dihydrooxazolyl und 4,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazolyl ist, und wobei der Substituent 1 bis 3 Gruppen ist, unabhängig ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, OR^a oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$,

R^{6b} und R^{6c} unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff und
- (2) einer Gruppe von R^{6a} , mit der Maßgabe, daß nicht mehr als einer der Reste R^{6a} ,

R^{6b} und R^{6c} ein Heterocyclus ist,

R^{7a} und R^{7b} unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen,
- (3) Cyano,
- (4) Nitro,
- (5) OR^a ,
- (6) CO_2R^a ,
- (7) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,
- (8) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- (9) NR^bR^c und
- (10) $\text{S}(\text{O})_k\text{R}^d$,

R^a ausgewählt ist aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- (3) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OH, C_{1-4} -Alkoxy, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- (4) C_{3-6} -Cycloalkyl und
- (5) Pyridyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C_{1-4} -Alkyl,

R^b und R^c unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Amino, Mono- C_{1-4} -alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino und SO_2R^d ,
- (3) $(\text{CH}_2)_k$ -Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OH, C_{1-4} -Alkyloxy, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, und
- (4) C_{3-6} -Cycloalkyl, oder

R^b und R^c zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, enthält, oder

R^b und R^c zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden, R^d ausgewählt ist aus

- (1) C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
 - (2) C₁₋₄-Alkyloxy und
 - (3) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OH, C₁₋₄-Alkyloxy, C₃₋₆-Cycloalkyl und C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- k 0, 1 oder 2 ist und
m 0 oder 1 ist.

[0006] Für die Verbindungen der Formel I sind Beispiele für R¹ und R² u.a. Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, Isobutyl und sek.-Butyl. In einer Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, bei denen R¹ und R² jeweils Wasserstoff sind.

[0007] Beispiele für R^{4a} und R^{4b} für Verbindungen der Formel I sind u.a. Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Chlor, Fluor, Brom, Chlormethyl, 1-Chlorethyl, Hydroxymethyl, 2-Methoxyethyl, Ethoxymethyl, Acetyloxymethyl, Methylthiomethyl, Aminomethyl, Methylaminomethyl, (Dimethylamino)methyl, (Methylsulfonyl)oxymethyl und dergleichen; oder R^{4a} und R^{4b} zusammengefaßt am selben Kohlenstoffatom bedeuten Methylen. In einer Ausführungsform der Formel I sind Verbindungen, bei denen einer der Reste R^{4a} und R^{4b} Wasserstoff ist und der andere ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen und C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus Halogen, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d und NR¹R², oder R^{4a} und R^{4b} bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie beide gebunden sind, ein exocyclisches Methylen. Bei einer Unterklasse davon sind R^{4a} und R^{4b} jeweils Wasserstoff; bei einer weiteren Unterklasse ist R^{4a} Wasserstoff, und R^{4b} ist ausgewählt aus CH₂-Halogen, CH₂-OR^a, CH₂-OC(O)R^a, CH₂-S(O)_kR^d, CH₂-OS(O)₂R^d und CH₂-NR¹R²; bei einer weiteren Unterklasse ist R^{4a} Wasserstoff, und R^{4b} ist ausgewählt aus Hydroxymethyl, Acetyloxymethyl, Chlormethyl, (Methansulfonyl)oxymethyl, (Methylthio)methyl und (Dimethylamino)methyl.

[0008] Beispiele für R⁵ für Verbindungen der Formel 1 sind u.a. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, 1-Ethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Brommethyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Cyanomethyl, Aminomethyl, Acetylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Hydroxymethyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Methylsulfonylmethyl, Phenylthiomethyl, Phenoxy-methyl, 1-Aminoethyl, 1-Acetylaminomethyl, 1-Imidazolylmethyl, t-Butoxycarbonylaminomethyl, 3-Pyridylcarbonylmethyl, 1-Chlorethyl, 1,1-Dichlorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Phenylethyl, 2-Cyclopentylethyl, 2-Carboxyethyl, 2-Methoxy-2-oxoethyl, 2-Nitroethyl, 1,1-Difluor-1-hydroxypropyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Oxopropyl, 3-Methoxy-3-oxopropyl, 1-Cyanocyclopropyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Phenylcyclopropyl, Allyl, Ethenyl, 1-(1-Hydroxyethyl)vinyl, 3-Butinyl, Propargyl, Phenyl, Benzyl, 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Methylphenyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Cyanophenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Naphthyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 3-Cyanophenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 3-Methylphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3-Nitro-5-(trifluormethyl)phenyl, 5-Isoxazolyl, 2-Benzothienyl, 2-Thienylmethyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3-Tetrahydrofuran-2-yl, 4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl, 5-Carboxy-3-pyridyl, 6-Hydroxy-2-pyridyl, 5-Hydroxy-3-pyridyl, 2-Hydroxy-3-pyridyl, 2-Methoxy-3-pyridyl, 6-Chlor-2-pyridyl, 2-Chlor-3-pyridyl, 5-Chlor-3-pyridyl, 5-Fluor-3-pyridyl, 5-Brom-3-pyridyl, 5-Methyl-3-pyridyl, 3-(Trifluormethyl)-4-pyridyl, 5-(Trifluormethyl)-3-pyridyl, 1-Methyl-4-pyrazolyl, 1-Pyrazolylmethyl, 1-Methyl-2-imidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-ylmethyl, 4-Thiazolyl, 5-Oxotetrahydrofuran-2-yl, 2-Oxo-5-pyran-2-yl, 3-Isoxazolyl, 3-Pyridazinyl, 5-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 1-Methyl-5-pyrazolyl, 1-Methyl-3-pyrazolyl, 5-Thiazolyl, 5-Methyl-1-pyrazolylmethyl, (3-Methyl-1,2,4-triazol-5-yl)methyl, 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl, 5-Methyl-4-thiazolyl, 2-Chinoxaliny, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, 2-(Dimethylamino)ethylaminocarbonyl, Benzylaminocarbonyl, 2-Phenethylaminocarbonyl.

[0009] In einer Ausführungsform der Formel I sind Verbindungen, bei denen R⁵ C₁₋₆-Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, NR^bCO₂R^a, C(O)NR^bR^c und C₃₋₈-Cycloalkyl. In einer Unterklasse davon sind Verbindungen, bei denen R⁵ C₁₋₅-Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy, Phenoxy, Phenylthio, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di(C₁₋₄-alkyl)amino, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino und C₁₋₄-Alkanoyl. In einer weiteren Unterklasse ist R⁵ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, wobei das Halogen Fluor oder Chlor ist.

[0010] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, bei denen R^5 C_{3-6} -Cycloalkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano und Phenyl. Bei einer Unterklasse ist R^5 C_{3-6} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus Cyano und Phenyl.

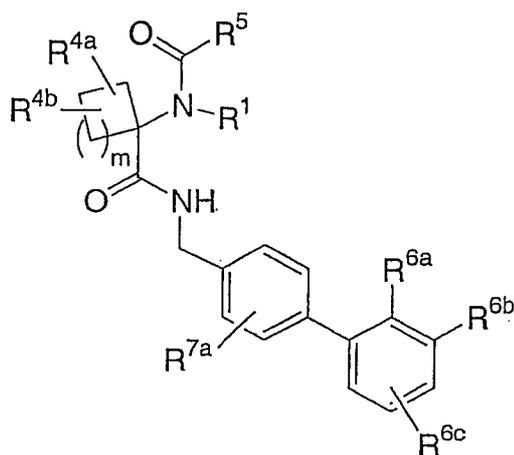
[0011] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, bei denen R^5 $(CH_2)_k$ -Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , C_{1-4} -Alkyl und C_{1-3} -Halogenalkyl, wobei Aryl ausgewählt ist aus Phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl und Naphthyl. Bei einer Unterklasse davon ist R^5 $(CH_2)_k$ -Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, C_{1-4} -Alkoxy und C_{1-4} -Alkyl; bei einer weiteren Unterklasse ist R^5 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 2 Gruppen, ausgewählt aus Methyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Nitro und Methoxy.

[0012] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, bei denen R^5 $(CH_2)_k$ -Heterocyclus ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , C_{1-4} -Alkyl und C_{1-3} -Halogenalkyl, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus Isoxazolyl, Thienyl, Pyridinyl, Benzothienyl, Furyl, Tetrahydrofuranlyl, Oxadiazolyl, 1-Oxidopyridinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Thiazolyl, 5-Oxotetrahydrofuranlyl, 2-Oxo-2H-pyranlyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Chinoxalinylyl. Bei einer Unterklasse davon ist R^5 ausgewählt aus Isoxazolyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 C_{1-4} -Alkyl, Thienyl, Pyridinyl, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxy, Trifluormethyl oder Halogen, Benzothienyl, Furyl, Tetrahydrofuranlyl, Oxadiazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, 1-Oxidopyridinyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen oder C_{1-4} -Alkyl, Pyrazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, Imidazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, 1,2,4-Triazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, Thiazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C_{1-4} -Alkyl, 5-Oxotetrahydrofuranlyl, 2-Oxo-2H-pyranlyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Chinoxalinylyl. Bei einer weiteren Unterklasse ist R^5 ausgewählt aus 5-Isoxazolyl und 5-Pyrimidinyl.

[0013] Für Verbindungen der Formel I sind Beispiele für R^{6a} u.a. 1-Methylethyl, 1-Hydroxyethyl, Methoxymethyl, 2-Oxo-2-methoxyethyl, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Phenoxy-carbonyl, Cyclopentoxycarbonyl, Cyclobutoxycarbonyl, Cyclopropoxycarbonyl, 2,2,2-Trifluorethoxycarbonyl, 4-Trifluormethylphenoxy-carbonyl, Methoxyaminocarbonyl, Methoxycarbonylmethyl, Formyl, Hydroxy, 3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1-Methyl-5-tetrazolyl, 2-Methyl-5-tetrazolyl, Cyano, Hydroxy, Methoxy, Difluoromethoxy, Trifluoromethoxy, Trifluormethyl, Chlor, Fluor, Methylaminosulfonyl, Dimethylaminosulfonyl, Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, 2-Fluorethoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino, Methylaminocarbonylamino, Dimethylamino, Methylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Cyclopropylaminocarbonyl, Cyclobutylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl und Aminocarbonyl; Beispiele für R^{6b} für Verbindungen der Formel I sind u.a. Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl und Methoxycarbonyl; Beispiele für R^{6c} sind u.a. Wasserstoff, Chlor, Fluor und Methyl; und Beispiele für R^{7a} und R^{7b} sind u.a. Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Methylamino, Methylsulfonyl, Chlor und Fluor.

[0014] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, bei denen m 0 ist.

[0015] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, die dargestellt sind durch Formel I(1):



I(1),

wobei m , R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} und R^{7a} die gleichen Definitionen besitzen wie für Formel I angegeben.

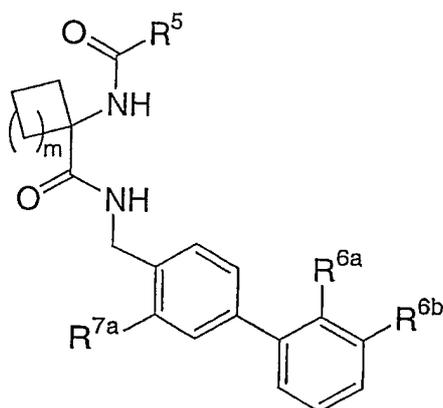
[0016] In einer Unterklasse von Formel I(1) sind Verbindungen, bei denen R^{6a} ausgewählt ist aus (1) CO_2R^a , (2) C(O)NHOR^a , (3) Cyano, (4) Halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Halogenatomen oder einer Gruppe, ausgewählt aus CO_2R^a , C(O)NR^bR^c und OR^a , (7) C(O)NR^bR^c , (8) $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$, (9) $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$ und (10) gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus Oxadiazolyl und Tetrazolyl und wobei der Substituent 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, OR^a oder OC(O)R^a , ist. In einer weiteren Unterklasse sind Verbindungen, bei denen R^{6a} ausgewählt ist aus CO_2R^a , C(O)NHOR^a , Methyltetrazolyl, Methyloxadiazolyl, $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$ und $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$.

[0017] In einer weiteren Unterklasse von Formel I(1) sind Verbindungen, bei denen R^{6b} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen und CO_2R^a . Bei einer weiteren Unterklasse ist R^{6b} Wasserstoff oder Halogen.

[0018] In einer weiteren Unterklasse von Formel I(1) sind Verbindungen, bei denen R^{6a} ausgewählt ist aus (1) CO_2R^a , (2) C(O)NHOR^a , (3) Cyano, (4) Halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-8} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Halogenatomen oder einer Gruppe, ausgewählt aus CO_2R^a , C(O)NR^bR^c und OR^a , (7) C(O)NR^bR^c , (8) $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$, (9) $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$ und (10) gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus Oxadiazolyl und Tetrazolyl und wobei der Substituent 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, OR^a oder OC(O)R^a , ist, R^{6b} ausgewählt ist aus Wasserstoff und Halogen, und R^{6c} Wasserstoff ist.

[0019] In einer weiteren Unterklasse von Formel I(1) sind Verbindungen, bei denen R^5 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen oder einer Cyanogruppe, C_{3-6} -Cycloalkyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl und Pyridinyl (und N-Oxid davon), gegebenenfalls substituiert mit Halogen.

[0020] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I sind Verbindungen, dargestellt durch Formel I(2):



I(2),

wobei m , R^5 , R^{6a} , R^{6b} und R^{7a} die gleichen Definitionen besitzen wie für Formel I angegeben.

[0021] Bei einer weiteren Ausführungsform von Formel I(2) ist R^{6b} Wasserstoff oder Halogen. Bei einer Unterklasse ist R^{6b} Wasserstoff; bei einer weiteren Unterklasse ist R^{6b} Fluor oder Chlor.

[0022] Bei einer weiteren Ausführungsform von Formel I(2) ist R^{6a} ausgewählt aus (1) CO_2R^a , (2) C(O)NHOR^a , (3) Cyano, (4) Halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Halogenatomen oder einer Gruppe, ausgewählt aus CO_2R^a , C(O)NR^bR^c und OR^a , (7) C(O)NR^bR^c , (8) $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$, (9) $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$ und (10) gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus Oxadiazolyl und Tetrazolyl und wobei der Substituent 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, OR^a oder OC(O)R^a , ist. Bei einer Unterklasse ist R^{6a} ausgewählt aus CO_2R^a , C(O)NHOR^a , Methyltetrazolyl, Methyloxadiazolyl, $\text{NR}^b\text{C(O)NR}^bR^c$ und $\text{NR}^b\text{C(O)OR}^a$. Bei einer weiteren Unterklasse ist R^{6a} ausgewählt aus CO_2R^a , Methyltetrazolyl und Methyloxadiazolyl.

[0023] Bei einer weiteren Ausführungsform ist R^{7a} Wasserstoff oder Halogen. Bei einer Unterklasse ist R^{7a} Wasserstoff. Bei einer weiteren Unterklasse ist R^{7a} Fluor. Bei noch einer weiteren Unterklasse ist R^{6b} Wasserstoff, Fluor oder Chlor, und R^{7a} ist Wasserstoff oder Fluor.

[0024] Bei einer weiteren Ausführungsform von Formel I(2) ist R^5 ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen oder einer Cyanogruppe, C_{3-6} -Cycloalkyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl und Pyridinyl (und N-Oxid davon), gegebenenfalls substituiert mit Halogen.

[0025] In einer weiteren Ausführungsform von Formel I(2) sind Verbindungen, bei denen m 0 oder 1 ist, R^{6a} 2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl, 3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, CO_2R^a oder C(O)NHOR^a ist, wobei R^a C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, ist; R^{6b} Wasserstoff, Fluor oder Chlor ist; R^5 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen oder einer Cyanogruppe, C_{3-6} -Cycloalkyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl und Pyridinyl (und N-Oxid davon), gegebenenfalls substituiert mit Halogen oder Trifluormethyl, insbesondere Trifluormethyl, Difluormethyl, Chlordifluormethyl, 2,2,2-Trifluoethyl, Pentafluormethyl, Cyanomethyl, 5-Pyrimidinyl, 5-Isoxazolyl und 5-Brom-3-pyridinyl und dem N-Oxid davon; und R^{7a} Wasserstoff oder Fluor ist.

[0026] Sofern nichts anderes angegeben ist, haben die folgenden Ausdrücke die nachstehend angegebenen Bedeutungen:

"Alkyl" sowie andere Gruppen mit dem Präfix "Alk", wie zum Beispiel Alkoxy, Alkanoyl, Alkenyl, Alkinyll und dergleichen, bedeuten Kohlenstoffketten, die linear oder verzweigt oder Kombinationen daraus sein können. Beispiele für Alkylgruppen sind u.a. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.- und tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und dergleichen.

"Alkenyl" bedeutet eine lineare oder verzweigte Kohlenstoffkette, die wenigstens eine $\text{C}=\text{C}$ -Bindung enthält. Beispiele für Alkenyl sind u.a. Allyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl und dergleichen.

"Alkinyll" bedeutet eine lineare oder verzweigte Kohlenstoffkette, die wenigstens eine $\text{C}\equiv\text{C}$ -Bindung enthält. Beispiele für Alkinyll sind u.a. Propargyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl und dergleichen.

[0027] "Cyclisches Imid" umfaßt Succinimid, Maleinimid, Phthalimid und dergleichen.

[0028] "Cycloalkyl" bedeutet Carbocyclen, die keine Heteroatome enthalten, und umfaßt mono-, bi- und tricy-

clische gesättigte Carbocyclen sowie kondensierte Ringsysteme. Solche kondensierten Ringsysteme können einen Ring umfassen, der teilweise oder vollständig ungesättigt ist, wie z.B. einen Benzolring, um kondensierte Ringsysteme zu bilden, wie z.B. benzokondensierte Carbocyclen. Cycloalkyl umfaßt solche kondensierten Ringsysteme als spirokondensierte Ringsysteme. Beispiele für Cycloalkyl sind u.a. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Decahydronaphthalin, Adamantan, Indanyl, Indenyl, Fluorenyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin und dergleichen.

[0029] "Halogenalkyl" bedeutet einen Alkylrest, wie er oben definiert ist, wobei wenigstens 1 und bis zu alle Wasserstoffatome durch ein Halogen ersetzt sind. Beispiele für solche Halogenalkylreste sind u.a. Chlormethyl, 1-Bromethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und dergleichen.

[0030] "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0031] "Gegebenenfalls substituiert" soll sowohl substituiert als auch unsubstituiert umfassen. So könnte zum Beispiel gegebenenfalls substituiertes Aryl einen Pentafluorphenyl- oder einen Phenylring bedeuten.

Optische Isomere – Diastereomere – Strukturisomere – Tautomere

[0032] Die hier beschriebenen Verbindungen können ein Asymmetriezentrum enthalten und somit als Enantiomere vorkommen. Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen zwei oder mehrere Asymmetriezentren enthalten, können sie darüber hinaus als Diastereomere vorkommen. Die vorliegende Erfindung umfaßt alle solchen möglichen Stereoisomere als im wesentlichen reine aufgetrennte Enantiomere, racemische Mischungen davon sowie Diastereomerenmischungen. Die obige Formel I ist ohne eine definitive Stereochemie an bestimmten Positionen gezeigt. Die vorliegende Erfindung umfaßt alle Stereoisomere der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Diastereoisomerenpaare von Enantiomeren können zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel aufgetrennt werden, und das dabei erhaltene Enantiomerenpaar kann durch herkömmliche Mittel, zum Beispiel durch Verwendung einer optisch aktiven Säure oder Base als Auftrennmittel oder auf einer chiralen HPLC-Säule, in einzelne Stereoisomere aufgetrennt werden. Darüber hinaus kann ein beliebiges Enantiomer oder Diastereomer einer Verbindung der allgemeinen Formel I durch stereospezifische Synthese unter Verwendung optisch reiner Ausgangsmaterialien oder Reagenzien bekannter Konfiguration erhalten werden.

[0033] Einige der hier beschriebenen Verbindungen enthalten olefinische Doppelbindungen und sollen, sofern nichts anderes angegeben ist, sowohl E- als auch Z-Strukturisomere umfassen.

[0034] Einige der hier beschriebenen Verbindungen können mit verschiedenen Wasserstoff-Verknüpfungspunkten vorliegen, was als Tautomere bezeichnet wird. Ein solches Beispiel kann ein Keton und dessen Enolform sein, was als Keto-Enol-Tautomere bezeichnet wird. Die einzelnen Tautomere sowie Mischungen davon sind von den Verbindungen der Formel I umfaßt.

Salze

[0035] Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen oder Säuren hergestellt worden sind. Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung sauer ist, kann ihr entsprechendes Salz zweckmäßigerweise aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen hergestellt werden, einschließlich anorganischer Basen und organischer Basen. Aus solchen anorganischen Basen hergeleitete Salze sind u.a. Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer- (II und I), Eisen(II)-, Eisen(III)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III und II)-, Kalium-, Natrium-, Zinksalze und dergleichen. Bevorzugt sind die Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze. Aus pharmazeutisch annehmbaren organischen nichttoxischen Basen erhaltene Salze sind u.a. Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, die sowohl aus natürlich vorkommen, als auch aus synthetischen Quellen stammen. Pharmazeutisch annehmbare organische nichttoxische Basen, aus denen Salze gebildet werden können, sind u.a. zum Beispiel Arginin, Betain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Dicyclohexylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und dergleichen.

[0036] Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können ihre entsprechenden Salze zweckmäßigerweise aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen anorganischen und organischen Säuren

ren hergestellt werden. Solche Säuren sind u.a. Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutam-, Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamao-, Pantothen-, Phosphor-, Succin-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Bevorzugt sind Citronen-, Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff-, Malein-, Phosphor-, Schwefel- und Weinsäure.

Prodrugs

[0037] Die vorliegende Erfindung umfaßt in ihrem Umfang Prodrugs der Verbindungen dieser Erfindung. Im allgemeinen werden solche Prodrugs funktionelle Derivate der Verbindungen dieser Erfindung sein, die leicht in vivo in die benötigte Verbindung umwandelbar sind. Somit soll bei den Behandlungsverfahren der vorliegenden Erfindung die Bezeichnung "Verabreichung" die Behandlung der verschiedenen beschriebenen Zustände mit der speziell offenbarten Verbindung oder mit einer Verbindung, die möglicherweise nicht speziell offenbart ist, die sich jedoch in vivo nach der Verabreichung an den Patienten in die angegebene Verbindung umwandelt, umfassen. Herkömmliche Verfahren zur Auswahl und Herstellung von geeigneten Prodrug-Derivaten sind zum Beispiel in "Design of Prodrugs", Hrsg. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, beschrieben. Metabolite dieser Verbindungen sind u.a. wirksame Spezies, die beim Einbringen der Verbindungen dieser Erfindung in das biologische Milieu erzeugt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0038] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. Die Bezeichnung "Zusammensetzung", wie in pharmazeutische Zusammensetzung, soll ein Produkt umfassen, das den/die Wirkstoff(e) und den/die inerten Bestandteil(e) (pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe) enthält, die den Träger bilden, sowie jedes beliebige Produkt, das direkt oder indirekt durch Kombination, Komplexierung oder Aggregation von beliebigen zwei oder mehreren der Bestandteile oder durch Dissoziation von einem oder mehreren der Bestandteile oder durch andere Arten von Reaktionen oder Wechselwirkungen von einem oder mehreren der Bestandteile erhalten wird. Demgemäß umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine beliebige Zusammensetzung, die durch Vermischen einer Verbindung der Formel I, zusätzlichem/n Wirkstoff(en) und pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen erzeugt wird.

[0039] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten eine durch Formel I dargestellte Verbindung (oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon) als Wirkstoff, einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Bestandteile oder Hilfsstoffe. Die Zusammensetzungen umfassen zur oralen, rektalen, topischen und parenteralen (einschließlich subkutanen, intramuskulären und intravenösen) Verabreichung geeignete Zusammensetzungen, obwohl der geeignetste Weg in jedem bestimmten Fall von dem speziellen Wirt und von der Natur und Schwere der Zustände, für die der Wirkstoff verabreicht wird, abhängen wird. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können zweckmäßigerweise in Einheitsdosisform dargereicht und durch irgendeines der im Stand der pharmazeutischen Technik bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0040] In der Praxis können die durch Formel I dargestellten Verbindungen dieser Erfindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon als der Wirkstoff in inniger Vermischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Compoundierverfahren kombiniert werden. Der Träger kann eine große Vielfalt von Formen einnehmen, in Abhängigkeit von der zur Verabreichung erwünschten Präparatform, z.B. oral oder parenteral (einschließlich intravenös). Somit können die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung als getrennte Einheiten, die sich zur oralen Verabreichung eignen, wie z.B. Kapseln, Stärkemassekapseln oder Tabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthalten, dargereicht werden. Darüber hinaus können die Zusammensetzungen als Pulver, als Granulat, als Lösung, als Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit, als nichtwäßrige Flüssigkeit, als Öl-in-Wasser-Emulsion oder als Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion dargereicht werden. Zusätzlich zu den oben angegebenen üblichen Dosisformen kann/können die durch Formel I dargestellte Verbindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon durch Mittel zur gesteuerten Freisetzung und/oder Vorrichtungen zur gesteuerten Abgabe verabreicht werden. Die Zusammensetzungen können durch beliebige pharmazeutische Verfahren hergestellt werden. Im allgemeinen umfassen solche Verfahren einen Schritt, bei dem der Wirkstoff mit dem Träger, der ein oder mehrere notwendige Bestandteile enthält, zusammengebracht wird. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und inniges Vermischen des Wirkstoffs mit flüssigen Trägern oder feinteiligen festen Trägern oder beidem hergestellt. Das Produkt kann dann zweckmäßigerweise in die erwünschte Darreichungsform geformt werden.

[0041] Somit können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz der Formel I enthalten. Die Verbindungen der Formel I oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon können auch in pharmazeutischen Zusammensetzungen in Kombination mit einem oder mehreren anderen therapeutischen Wirkstoffen enthalten sein.

[0042] Der eingesetzte pharmazeutische Träger kann zum Beispiel ein Feststoff, eine Flüssigkeit oder ein Gas sein. Beispiele für feste Träger sind u.a. Lactose, Porzellanerde, Saccharose, Talk, Gelatine, Agar, Pektin, Akaziengummi, Magnesiumstearat und Stearinsäure. Beispiele für flüssige Träger sind Zuckersirup, Erdnußöl, Olivenöl und Wasser. Beispiele für gasförmige Träger sind u.a. Kohlendioxid und Stickstoff.

[0043] Bei der Herstellung der Zusammensetzungen für eine orale Dosisform kann ein beliebiges zweckmäßiges pharmazeutisches Mittel eingesetzt werden. Zum Beispiel können Wasser, Glycole, Öle, Alkohole, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbmittel und dergleichen verwendet werden, um orale Flüssigpräparate, wie z.B. Suspensionen, Elixiere und Lösungen, zu bilden; während Träger wie Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen verwendet werden können, um orale feste Präparate wie Pulver, Kapseln und Tabletten herzustellen. Aufgrund der einfachen Verabreichung sind Tabletten und Kapseln die bevorzugten oralen Dosisseinheiten, wobei feste pharmazeutische Träger eingesetzt werden. Gegebenenfalls können Tabletten durch wäßrige oder nichtwäßrige Standardverfahren überzogen werden.

[0044] Eine Tablette, die die Zusammensetzung dieser Erfindung enthält, kann durch Pressen oder Formen gegebenenfalls mit ein oder mehreren hinzugefügten Bestandteilen oder Hilfsstoffen hergestellt werden. Preßtabletten können durch Pressen des Wirkstoffes in freifließender Form, wie z.B. Pulver oder Granulate, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven oder Dispersionsmittel, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Formtabletten können durch Formen einer Mischung aus der pulverförmigen Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet ist, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Jede Tablette enthält vorzugsweise etwa 0,1 mg bis etwa 500 mg des Wirkstoffes, und jede Stärkemassekapsel oder Kapsel enthält vorzugsweise etwa 0,1 mg bis etwa 500 mg des Wirkstoffes.

[0045] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die sich zur parenteralen Verabreichung eignen, können als Lösungen oder Suspensionen der Wirkverbindungen in Wasser hergestellt werden. Ein geeignetes oberflächenaktives Mittel kann enthalten sein, wie zum Beispiel Hydroxypropylcellulose. Dispersionen können auch in Glycerin, flüssigen Polyethylenglycolen und Mischungen davon in Ölen hergestellt werden. Ferner kann ein Konservierungsmittel enthalten sein, um einen schädlichen Mikroorganismenwuchs zu verhindern.

[0046] Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die sich zur Injektionsanwendung eignen, sind u.a. sterile wäßrige Lösungen oder Dispersionen. Darüber hinaus können die Zusammensetzungen in Form von sterilen Pulvern zur unvorbereiteten Herstellung solcher sterilen injizierbaren Lösungen oder Dispersionen vorliegen. In allen Fällen muß die fertige injizierbare Form steril sein und für eine leichte Injizierbarkeit ausreichend fluid sein. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen müssen unter den Herstellungs- und Lagerbedingungen ausreichend stabil sein, daher sollten sie vorzugsweise gegen die kontaminierende Wirkung von Mikroorganismen, wie z.B. Bakterien und Pilze, geschützt sein. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder Dispersionsmittel sein, das zum Beispiel Wasser, Ethanol, Polyol (z.B. Glycerin, Propylenglycol und flüssiges Polyethylenglycol), Pflanzenöle und geeignete Mischungen davon enthält.

[0047] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in einer zur topischen Verwendung geeigneten Form vorliegen, zum Beispiel als ein Aerosol, eine Creme, eine Salbe, eine Lotion, ein Staubpulver oder dergleichen. Darüber hinaus können die Zusammensetzungen in einer zur Verwendung in transdermalen Vorrichtungen geeigneten Form vorliegen. Diese Formulierungen können unter Verwendung einer durch Formel I dieser Erfindung dargestellten Verbindung oder von pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon mittels herkömmlicher Herstellungsverfahren hergestellt werden. Als Beispiel wird eine Creme oder Salbe durch Vermischen von hydrophilem Material und Wasser zusammen mit etwa 5 Gew.-% bis etwa 10 Gew.-% der Verbindung hergestellt, um eine Creme oder Salbe mit einer erwünschten Konsistenz zu erzeugen.

[0048] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können in einer zur rektalen Verabreichung geeigneten Form vorliegen, bei der der Träger ein Feststoff ist. Vorzugsweise bildet die Mischung Ein-

heidsdosis-Zäpfchen. Geeignete Träger sind u.a. Kakaobutter und andere üblicherweise im Fach verwendete Materialien. Die Zäpfchen können zweckmäßigerweise gebildet werden, indem zunächst die Zusammensetzung mit dem/den erweichten oder geschmolzenen Träger(n) vermischt wird, gefolgt vom Abkühlen und der Ausformung in Formen.

[0049] Zusätzlich zu den oben genannten Trägerbestandteilen können die oben beschriebenen pharmazeutischen Formulierungen gegebenenfalls u.a. ein oder mehrere zusätzliche Trägerbestandteile, wie z.B. Verdünnungsmittel, Puffer, Aromastoffe, Bindemittel, oberflächenaktive Mittel, Verdickungsmittel, Gleitmittel, Konservierungsmittel (einschließlich Antioxidationsmittel) und dergleichen, enthalten. Ferner können andere Hilfsstoffe enthalten sein, um die Formulierung mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers isotonisch zu machen. Zusammensetzungen, die eine durch Formel I beschriebene Verbindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon enthalten, können auch in Pulver- oder Flüssigkonzentratform hergestellt werden.

[0050] Es folgen Beispiele für repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen für die Verbindungen der Formel I:

Injizierbare Suspension (I.M.)	mg/ml
Verbindung der Formel I	10
Methylcellulose	5,0
Tween 80	0,5
Benzylalkohol	9,0
Benzalkoniumchlorid	1,0

Wasser zur Injektion bis zu einem Gesamtvolumen von 1 ml

Tablette	mg/Tablette
Verbindung der Formel I	25
Mikrokristalline Cellulose	415
Povidon	14,0
Vorgelatierete Stärke	43,5
Magnesiumstearat	2,5
	500

Kapsel	mg/Kapsel
Verbindung der Formel I	25
Lactosepulver	573,5
Magnesiumstearat	1,5
	600

Nutzen

[0051] Die Verbindungen dieser Erfindung sind Antagonisten oder inverse Agonisten des Bradykininrezeptors, insbesondere des Bradykinin-B1-Rezeptors, und sind als solche bei der Behandlung und Prävention von Erkrankungen und Zuständen, die durch den Bradykininrezeptorweg vermittelt werden, wie z.B. Schmerz und Entzündung, geeignet. Die Verbindungen würden sich bei der Behandlung oder Prävention von Schmerz eignen, einschließlich zum Beispiel viszeralem Schmerz (wie z.B. Pankreatitis, interstitielle Zystitis, Nierenkolik), neuropathischem Schmerz (wie z.B. postherpetischer Neuralgie, Nervenverletzung, den "Dynien", z.B. Vulvodynie, Phantomschmerz, Wurzelavulsionen, schmerzhafte traumatische Mononeuropathie, schmerzhafte Polyneuropathie), Zentralschmerzsyndromen (potentiell durch nahezu jede Läsion an jeder Stufe des Nervensystems verursacht) und postoperativen Schmerzsyndromen (z.B. Postmastektomiesyndrom, Postthorakotomiesyndrom, Stumpfschmerz)), Knochen- und Gelenkschmerz (Osteoarthritis), repetitivem Bewegungsschmerz, Zahnschmerz, Karzinomschmerz, Myofaszialschmerz (Muskelverletzung, Fibromyalgie), perioperativem Schmerz (allgemeine Operation, gynäkologisch), chronischem Schmerz, Dysmenorrhö sowie Schmerz, der mit Angina verbunden ist, und Entzündungsschmerz verschiedenen Ursprungs (z.B. Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, rheumatische Erkrankung, Tenosynovitis und Gicht).

[0052] Ferner können die Verbindungen dieser Erfindung auch zur Behandlung von hyperreaktiven Atemwegen und zur Behandlung von inflammatorischen Ereignissen, die mit Atemwegserkrankungen verbunden sind, z.B. Asthma, einschließlich allergischen Asthmas (atopisch oder nicht-atopisch) sowie belastungsinduzierter Bronchokonstriktion, Berufsasthma, durch Viren oder Bakterien verschlimmerten Asthmas, anderen nicht-allergischen Asthma-Formen und "Wheezy-Infant"-Syndrom, verwendet werden. Die Verbindungen der vorlie-

genden Erfindung können auch zur Behandlung von chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, einschließlich Emphysem, Atemnotsyndrom beim Erwachsenen, Bronchitis, Pneumonie, allergischer Rhinitis (saisonal und das ganze Jahr hindurch) und vasomotorischer Rhinitis, verwendet werden. Sie können auch gegen Pneumokoniose, einschließlich Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Ptilose, Siderose, Silikose, Tabakose und Byssinose, wirksam sein.

[0053] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch zur Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung, einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Colon irritabile, Pankreatitis, Nephritis, Zystitis (interstitielle Zystitis), Uveitis, entzündliche Hauterkrankungen, wie z.B. Psoriasis und Ekzeme, rheumatoider Arthritis und Ödemen, die von einer Verletzung herrühren, verbunden mit Verbrennungen, Verstauchungen und Fraktur, zerebralem Ödem und Angioödem verwendet werden. Sie können zur Behandlung von diabetischer Vaskulopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Retinopathie, Postkapillarresistenz oder diabetischen Symptomen, die mit Insulinitis verbunden sind, (z.B. Hyperglykämie, Diurese, Proteinurie und erhöhte Nitrit- und Kallikrein-Harnausscheidung) verwendet werden. Sie können als Glattmuskelrelaxantien zur Behandlung von Krämpfen des Gastrointestinaltrakts oder des Uterus verwendet werden. Zusätzlich können sie gegen Lebererkrankung, Multiple Sklerose, Kardiovaskulärerkrankung, z.B. Atherosklerose, Stauungsinsuffizienz des Herzens, Myokardinfarkt; neurodegenerative Erkrankungen, z.B. Parkinson- und Alzheimer-Krankheit, Epilepsie, septischer Schock, z.B. als antihypovolämische und/oder antihypotensive Mittel, Kopfschmerz, einschließlich Cluster-Kopfschmerz, Migräne, einschließlich prophylaktischer und akuter Verwendung, Schädelhirntrauma, Krebs, Sepsis, Gingivitis, Osteoporose, benigne Prostatahyperplasie und hyperaktive Blase wirksam sein. Tiermodelle für diese Krankheiten und Zustände sind im Stand der Technik allgemein gut bekannt und können zur Untersuchung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf ihren potentiellen Nutzen geeignet sein. Schließlich sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch als Forschungshilfsmittel (in vivo und in vitro) geeignet.

[0054] Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich bei der Behandlung von Schmerz und Entzündung durch die Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche.

[0055] Die Verbindungen wären bei der Behandlung oder Prävention von Schmerz, einschließlich zum Beispiel Knochen- und Gelenkschmerz (Osteoarthritis), repetitivem Bewegungsschmerz, Zahnschmerz, Karzinomschmerz, Myofaszienschmerz (Muskelverletzung, Fibromyalgie), perioperativem Schmerz (allgemeine Operation, gynäkologisch) und chronischem Schmerz, durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche wirksam.

[0056] Insbesondere würde Entzündungsschmerz, wie zum Beispiel entzündliche Atemwegserkrankung (chronische obstruktive Lungenerkrankung), wirksam mit den Verbindungen dieser Erfindung durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche behandelt werden.

[0057] Ferner könnten die Verbindungen dieser Erfindung zusätzlich verwendet werden, um Asthma, entzündliche Darmerkrankung, Rhinitis, Pankreatitis, Zystitis (interstitielle Zystitis), Uveitis, entzündliche Hauterkrankungen, rheumatoide Arthritis und Ödem, das von einer Verletzung herrührt, verbunden mit Verbrennungen, Stauchungen oder Fraktur, durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche zu behandeln.

[0058] Sie können nach einem operativen Eingriff (z.B. als postoperative Analgetika) und zur Behandlung von Entzündungsschmerz verschiedenen Ursprungs (z.B. Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, rheumatische Erkrankung, Tenosynovitis und Gicht) sowie zur Behandlung von mit Angina, Menstruation oder Krebs verbundenem Schmerz durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Bei-

spiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche verwendet werden.

[0059] Sie können auch zur Behandlung von diabetischer Vaskulopathie, Postkapillarresistenz oder diabetischen Symptomen, die mit Insulinitis verbunden sind, (z.B. Hyperglykämie, Diurese, Proteinurie und erhöhter Nitrit- und Kallikrein-Harnausscheidung) durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche verwendet werden.

[0060] Sie können zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, wie z.B. Psoriasis und Ekzem, durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche verwendet werden.

[0061] Sie können als Glattmuskelrelaxantien zur Behandlung von Krämpfen des Gastrointestinaltrakts oder Uterus oder bei der Therapie von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Pankreatitis durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche verwendet werden.

[0062] Solche Verbindungen können therapeutisch verwendet werden, um hyperreaktive Atemwege zu behandeln und inflammatorische Ereignisse, die mit Atemwegenerkrankungen verbunden sind, z.B. Asthma, zu behandeln und um die Atemweghyperreaktivität bei Asthma einzuschränken oder umzukehren, indem eine Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche verabreicht wird.

[0063] Sie können zur Behandlung von intrinsischem und extrinsischem Asthma, einschließlich allergischen Asthmas (atopisch oder nicht-atopisch) sowie von belastungsinduzierter Bronchokonstriktion, Berufsasthma, durch Viren oder Bakterien verschlimmertem Asthma, anderen nichtallergischen Asthma-Formen und "Wheezy-Infant"-Syndrom durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche verwendet werden.

[0064] Sie können auch gegen Pneumokoniose, einschließlich Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Ptilose, Siderose, Silikose, Tabakose und Byssinose, sowie gegen Atemnotsyndrom beim Erwachsenen, chronischer obstruktiver Lungen- oder Atemwegserkrankung, Bronchitis, allergische Rhinitis und vasomotorische Rhinitis durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche wirksam sein.

[0065] Darüber hinaus können sie gegen Lebererkrankung, Multiple Sklerose, Atherosklerose, Alzheimer-Krankheit, septischen Schock, z.B. als antihypovolämische und/oder antihypotensive Mittel, Zerebralödem, Kopfschmerz, einschließlich Cluster-Kopfschmerz, Migräne, einschließlich prophylaktischer und akuter Verwendung, Schädelhirntrauma, Colon irritabile und Nephritis durch Verabreichung einer Tablette, Stärkemassekapsel oder Kapsel, die jeweils zum Beispiel 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg oder 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung enthält, einmal alle drei bis vier Stunden, einmal, zweimal oder dreimal am Tag oder (bei einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung) einmal, zweimal oder dreimal pro Woche wirksam sein.

Kombinationstherapie

[0066] Die Verbindungen der Formel I können in Kombination mit anderen Arzneistoffen verwendet werden, welche bei der Behandlung/Prävention/Unterdrückung oder Linderung der Erkrankungen oder Zustände, für die Verbindungen der Formel I geeignet sind, verwendet werden. Solche anderen Arzneistoffe können auf einem Weg und in einer Menge verabreicht werden, die für deren Anwendung üblicherweise verwendet werden, gleichzeitig oder der Reihe nach mit einer Verbindung der Formel I. Wenn eine Verbindung der Formel I gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen verwendet wird, ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die solche anderen Arzneistoffe zusätzlich zu der Verbindung der Formel I enthält, bevorzugt. Demgemäß sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung u.a. diejenigen, die auch ein oder mehrere andere Wirkstoffe zusätzlich zu einer Verbindung der Formel I enthalten. Beispiele für andere Wirkstoffe, die mit einer Verbindung der Formel I kombiniert werden können und entweder getrennt oder in der gleichen pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, sind u.a. ohne jedoch darauf beschränkt zu sein:

(1) Morphin und andere Opiatrezeptoragonisten, einschließlich Propoxyphen (Darvon); (2) nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), einschließlich COX-2-Inhibitoren, wie z.B. Propionsäurederivate (Alminoprofen, Benoxaprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenbufen, Fenoprofen, Fluprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Ketoprofen, Miroprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen, Suprofen, Tiaprofensäure und Tioxaprofen), Essigsäurederivate (Indomethacin, Acemetacin, Alclofenac, Clidanac, Diclofenac, Fenclofenac, Fenclozinsäure, Fentiazac, Furofenac, Ibufenac, Isoxepac, Oxpinac, Sulindac, Tiopinac, Tolmetin, Zidometacin und Zomepirac), Fenaminsäurederivate (Flufenaminsäure, Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Nifluminsäure und Tolfenaminsäure), Biphenylcarbonsäurederivate (Diflunisal und Flufenisal), Oxicame (Isoxicam, Piroxicam, Sudoxicam und Tenoxicam), Salicylate (Acetylsalicylsäure, Sulfasalazin) und die Pyrazolone (Apazon, Bezpiperylon, Feprazon, Mofebutazon, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon) und die Coxibe (Celecoxib, Valecoxib, Rofecoxib und Etoricoxib); (3) Kortikosteroide, wie z.B. Betamethason, Budesonid, Kortison, Dexamethason, Hydrokortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon; (4) Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, wie z.B. Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Tripolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin, Tripelennamin, Hydroxyzin, Methdilazin, Promethazin, Trimeprazin, Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Pyrilamin, Astemizol, Terfenadin, Loratadin, Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin; (5) Histamin-H2-Rezeptorantagonisten, wie z.B. Cimetidin, Famotidin und Ranitidin; (6) Protonenpumpeninhibitoren, wie z.B. Omeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol; (7) Leukotrienantagonisten und 5-Lipoxygenaseinhibitoren, wie z.B. Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast und Zileuton; (8) gegen Angina und Myokardischämie verwendete Arzneistoffe, einschließlich Nitrate, wie z.B. Nitroglycerin und Isosorbidnitrate, Betablocker, wie z.B. Atenolol, Metoprolol, Propranolol, Acebutolol, Betaxolol, Bisoprolol, Carteolol, Labetalol, Nadolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Sotalol und Timolol, und Calciumkanalblocker, wie z.B. Diltiazam, Verapamil, Nifedipin, Bepridil, Felodipin, Flunarizin, Isradipin, Nocardipin und Nimodipin; (9) Inkontinenzmedikamente, wie z.B. Antimuskarinika, z.B. Tolterodin und Oxybutinin; (10) Gastrointestinal-Antispasmodika (wie z.B. Atropin, Skopolamin, Dicyclomin, Antimuskarinika sowie Diphenoxylat); Skelettmuskelrelaxantien (Cyclobenzaprin, Carisoprodol, Chlorphenesin, Chlorzoxazon, Metaxalon, Methocarbamol, Baclofen, Dantrolen, Diazepam oder Orphenadrin); (11) Gichtmedikamente, wie z.B. Allopurinol, Probenicid und Colchicin; (12) Arzneistoffe für rheumatoide Arthritis, wie z.B. Methotrexat, Auranofin, Aurothioglucose und Gold-Natrium-Thiomalat; (13) Arzneistoffe für Osteoporose, wie z.B. Alendronat und Raloxifen; Abschwelungsmittel, wie z.B. Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin; (14) Lokalanästhetika; (15) Anti-Herpes-Arzneimittel, wie z.B. Acyclovir, Valacyclovir und Famcyclovir; und (15) Antiemetika, wie z.B. Ondansetron und Granisetron.

Biologische Untersuchung

[0067] Bestimmung der Affinität ausgewählter Verbindungen bei der Bindung an den Bradykinin-B1- oder -B2-Rezeptor.

[0068] Die Radioligandenbindungstests werden mit Membranen von CHO-Zellen, die die menschlichen, Kaninchen-, Ratten- oder Hunde-B1-Rezeptoren stabil exprimieren, oder CHO-Zellen, die den menschlichen B2-Rezeptor exprimieren, durchgeführt. Bei allen Rezeptorarten werden die Zellen aus Kulturkolben in PBS/1 mM EDTA geerntet und 10 Minuten bei 1000 × g zentrifugiert. Die Zellpellets werden mit einem Polytron in eiskaltem 20 mM HEPES, 1 mM EDTA, pH 7,4 (Lysepuffer) homogenisiert und 20 Minuten bei 20000 × g zentrifugiert. Die Membranpellets werden erneut in Lysepuffer homogenisiert, erneut bei 20000 × g zentrifugiert, und die fertigen Pellets werden wieder in einer Menge von 5 mg Protein/ml in Assaypuffer (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, pH 7,4), der mit 1% BSA angereichert ist, suspendiert und bei -80°C eingefroren.

[0069] Am Tag des Tests werden die Membrane 5 Minuten mit $14000 \times g$ zentrifugiert und wieder in der erwünschten Proteinkonzentration in Assaypuffer, der 100 nM Enalaprilat, 140 $\mu\text{g/ml}$ Bacitracin und 0,1% BSA enthält, suspendiert. 3H-des-arg 10, leu9 Kallidin ist der für die menschlichen und Kaninchen-B1-Rezeptoren verwendete Radioligand, 3H-des-arg10 Kallidin wird für die Ratten- und Hunde-B1-Rezeptoren verwendet, und 3H-Bradykinin wird verwendet, um den menschlichen B2-Rezeptor zu markieren.

[0070] Bei allen Tests werden die Verbindungen aus DMSO-Stammlösungen verdünnt, wobei 4 μl zu Teströhrchen bis zu einer DMSO-Endkonzentration von 2% zugegeben werden. Daran schließt sich die Zugabe von 100 μl Radioligand und 100 μl der Membransuspension an. Die nichtspezifische Bindung für die B1-Rezeptorbindungstests wird durch Verwendung von 1 μM des-arg10 Kallidin ermittelt, und die nichtspezifische Bindung für den B2-Rezeptor wird mit 1 μM Bradykinin ermittelt. Die Röhrchen werden bei Raumtemperatur (22°C) 60 Minuten inkubiert und anschließend mit einem Tomtec-96-Well-Sammelsystem filtriert. Die vom Filter zurückbehaltene Radioaktivität wird mit einem Wallac-Beta-Plattenszintillationszähler gezählt.

[0071] Die Verbindungen dieser Erfindung besitzen in dem obigen Test eine Affinität für den B1-Rezeptor von weniger als 5 μM , wie es die Ergebnisse zeigen. Es ist von Vorteil, wenn die Testergebnisse weniger als 1 μM betragen, und es ist noch vorteilhafter, wenn die Ergebnisse unter 0,5 μM liegen. Es ist weiter von Vorteil, wenn die Verbindungen dieser Erfindung eine Affinität für den Bradykinin-B1-Rezeptor bevorzugt gegenüber dem Bradykinin-B2-Rezeptor besitzen; besonders vorteilhaft ist die Affinität für den B1-Rezeptor wenigstens 10mal und vorzugsweise über 100mal höher als für den B2-Rezeptor.

Tests auf Bradykinin-B1-Antagonisten

[0072] Die durch B1-Agonisten induzierte Calciummobilisierung wurde mit einem Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR) gemessen. CHO-Zellen, die den B1-Rezeptor exprimieren, wurden in Platten mit 96 oder 384 Vertiefungen ausplattiert, und man ließ sie über Nacht in modifiziertem DMEM nach Iscove inkubieren. Die Vertiefungen wurden zweimal mit einer gepufferten physiologischen Salzlösung gewaschen und anschließend mit 4 μM Fluo-3 eine Stunde lang bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden die Platten zweimal mit gepufferter Salzlösung gewaschen, und zu jeder Vertiefung wurden 100 μl Puffer hinzugegeben. Die Platten wurden in das FLIPR-Gerät gegeben, und man ließ sie zwei Minuten äquilibrieren. Anschließend wurde die Testverbindung in 50- μl -Volumen zugegeben, fünf Minuten später gefolgt von 50 μl Agonist (des-arg¹⁰ Kallidin). Die relativen Fluoreszenzpeakhöhen in Abwesenheit und Gegenwart eines Antagonisten wurden verwendet, um den Inhibierungsgrad der B1-Rezeptoragonistenreaktion durch die Testverbindung zu berechnen. Acht bis zehn Testverbindungskonzentrationen wurden typischerweise untersucht, um eine Inhibierungskurve aufzustellen und die IC₅₀-Werte unter Verwendung einer nichtlinearen Vier-Parameter-Regressionskurvenanpassungsroutine zu ermitteln.

Tests auf inverse Bradykininagonisten

[0073] Die Wirkung eines inversen Agonisten am menschlichen B1-Rezeptor wurde mit transient transfektierten HEK293-Zellen ermittelt. Am Tag nach der Transfektion wurden die Kolben mit den Zellen über Nacht mit 6 $\mu\text{Ci/ml}$ [³H]myo-Inositol markiert. Am Tag des Tests wurde das Medium entfernt, und die anhaftenden Zellen wurden vorsichtig mit 2×20 ml phosphatgepufferter Kochsalzlösung gespült. Assaypuffer (HEPES-gepufferte physiologische Salze, pH 7,4) wurde zugegeben, und die Zellen wurden durch Klopfen auf den Kolben abgelöst. Die Zellen wurden fünf Minuten bei $800 \times g$ zentrifugiert und in einer Menge von 1×10^6 Zellen/ml wieder in Assaypuffer, der mit 10 mM Lithiumchlorid angereichert war, suspendiert. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wurden 1/2-ml-Aliquote auf Röhrchen verteilt, die Testverbindung oder Vehikel enthielten. Nach weiteren 10 Minuten wurden die Röhrchen 30 Minuten in ein 37°C -Wasserbad gegeben. Die Inkubation wurde durch Zugabe einer 12%igen Perchlorsäurelösung beendet, und die Röhrchen wurden 30 Minuten auf Eis gegeben. Anschließend wurde die Säure mit KOH neutralisiert und die Röhrchen zur Pelletisierung des ausgefallenen Materials zentrifugiert. Gebildetes [³H]-Inositol-Monophosphat wurde durch Standard-Ionenaustauschchromatographieverfahren gewonnen und durch Flüssigszintillationszählung quantifiziert. Die Inverse-Agonist-Wirkung wurde durch den Grad, zu dem eine Testverbindung basale (mit Vehikel inkubierte Zellen) [³H]-Inositol-Monophosphatansammlungswerte verringerte, bestimmt.

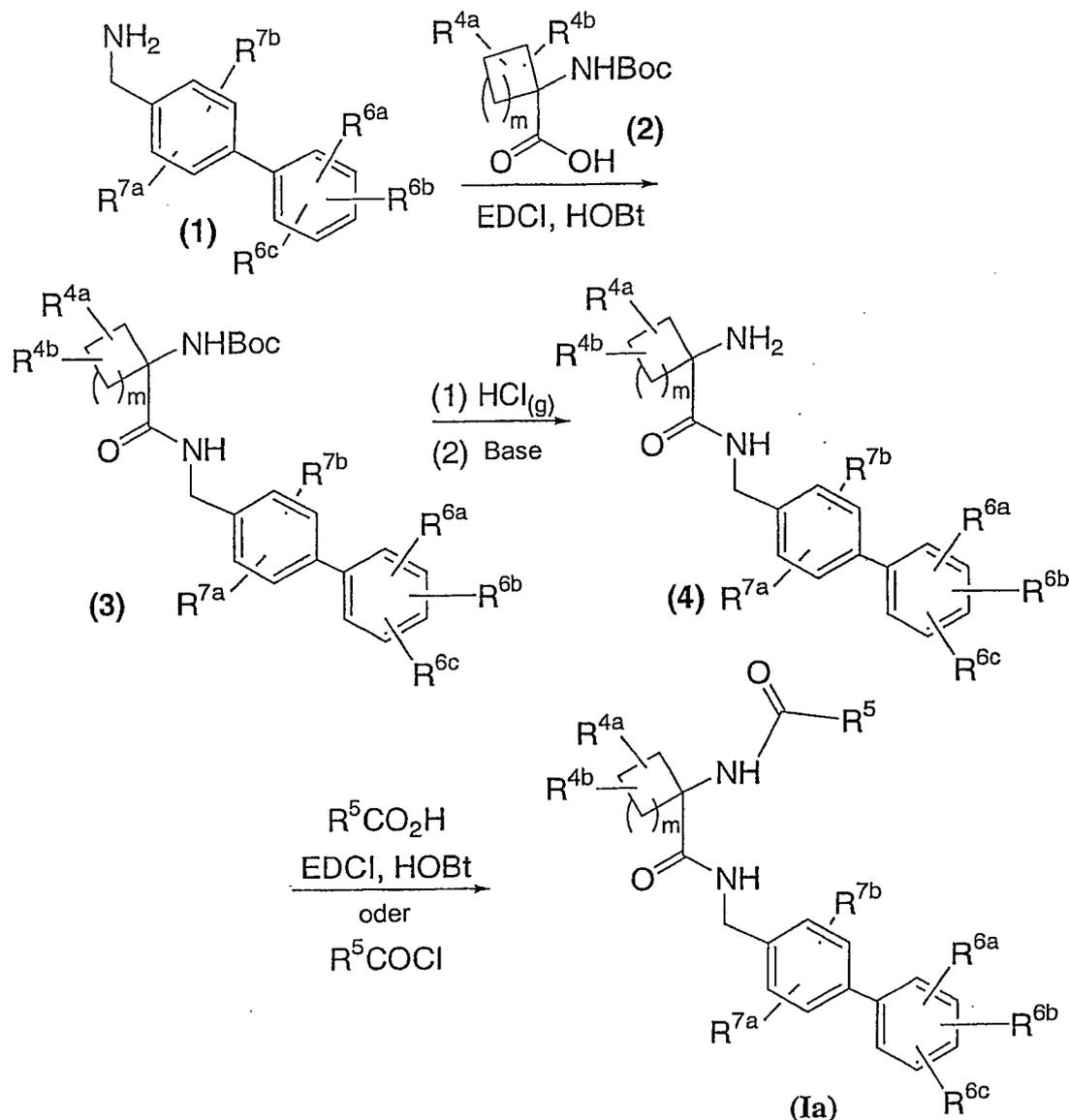
Verwendete Abkürzungen

[0074] Sofern nicht in der Beschreibung anderes angegeben, haben die folgenden Abkürzungen die angegebenen Bedeutungen:

BOC (boc)	t-Butyloxycarbonyl
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC oder EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-HCl
Äquiv.	Äquivalent(e)
ES (oder ESI)-MS	Elektronensprayionisations-Massenspektroskopie
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FAB-MS	Fast-Atom-Bombardment-Massenspektroskopie
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
LCMS	Flüssigchromatographie/Massenspektroskopie
LHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
MsCl	Mesylchlorid
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Magnetische Kernresonanz
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

[0075] Die Verbindungen der Formel I können gemäß den folgenden veranschaulichenden Schemata hergestellt werden.

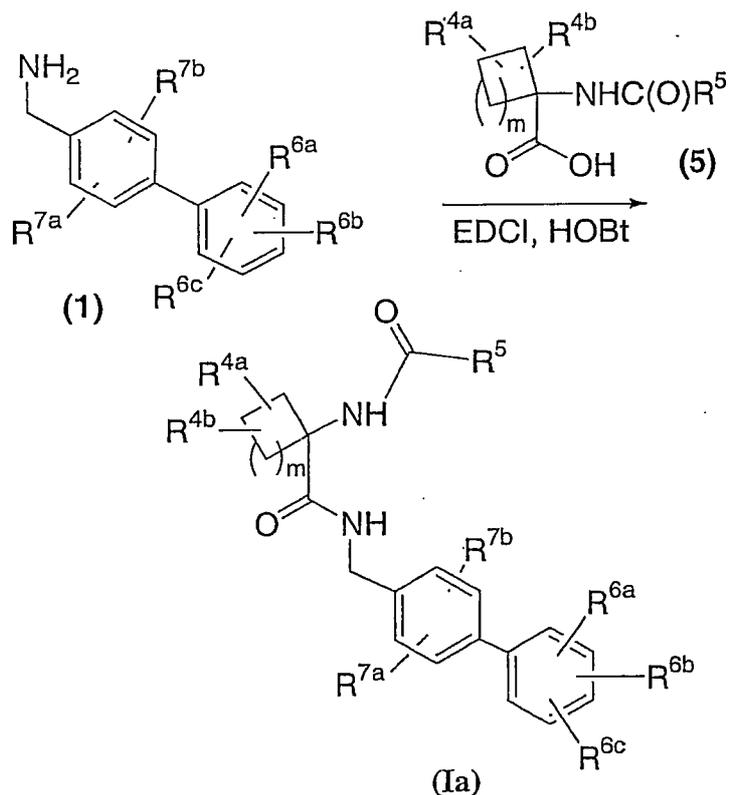
SCHEMA 1



[0076] In Schema 1 wird Verbindung (Ia) durch Kuppeln des Biarylmethanaminderivats (1) mit der geschützten Aminocycloalkansäure (2) unter Verwendung von Standard-Peptidkuppelungsreagenzienkombinationen, wie z.B. EDCI/HOBt, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. THF, um (3) zu ergeben, zusammengesetzt. Anschließend wird die Boc-Schutzgruppe durch die Einwirkung einer Säure, wie z.B. HCl, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. MeOH, entfernt, um ein Ammoniumsalz zu ergeben, aus dem das Freie-Base-Derivat (4) durch Verwendung einer geeigneten Base, wie z.B. Ammoniak, und einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform, erhalten werden kann. Dieses Aminderivat (4) wird dann mit einer Carbonsäure oder einem Carbonsäureäquivalent umgesetzt, um die Titelverbindung (Ia) zu ergeben. Alternativ kann das Säuresalz von (4) in der letzten Reaktion verwendet werden, um die Titelverbindung (Ia) zu ergeben, vorausgesetzt, daß eine geeignete Base hinzugegeben wird, wie z.B. Triethylamin.

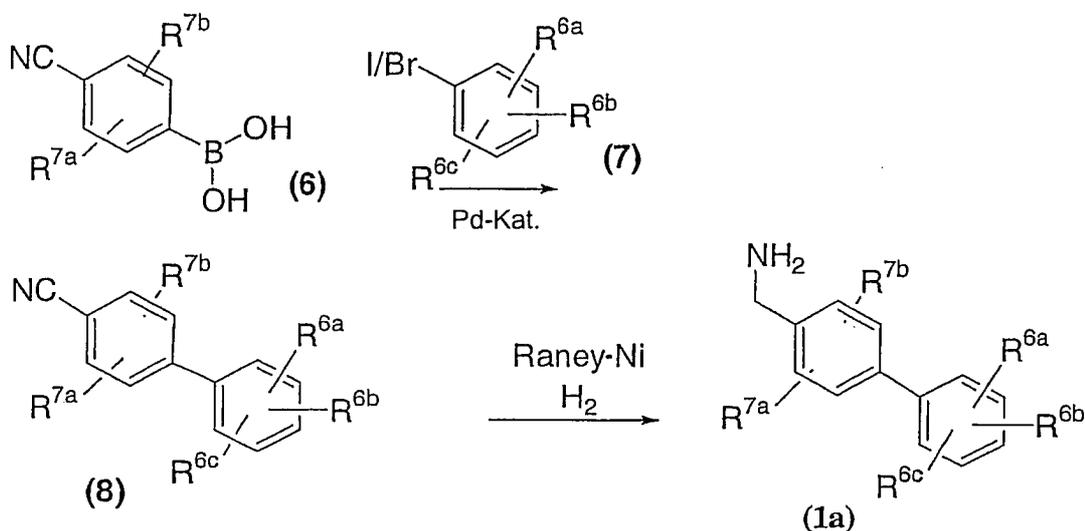
[0077] Alternativ kann Verbindung (Ia) durch Kupplung des Biarylmethanaminderivats (1) mit der acylierten Aminocycloalkansäure (5) wie in Schema 1a gezeigt zusammengesetzt werden.

SCHEMA 1a



[0078] Wie in den Schemata 2a-2c gezeigt, können mehrere Synthesestrategien eingesetzt werden, um das intermediäre Biaryl-methanaminderivat (1) zuzusammensetzen.

SCHEMA 2a

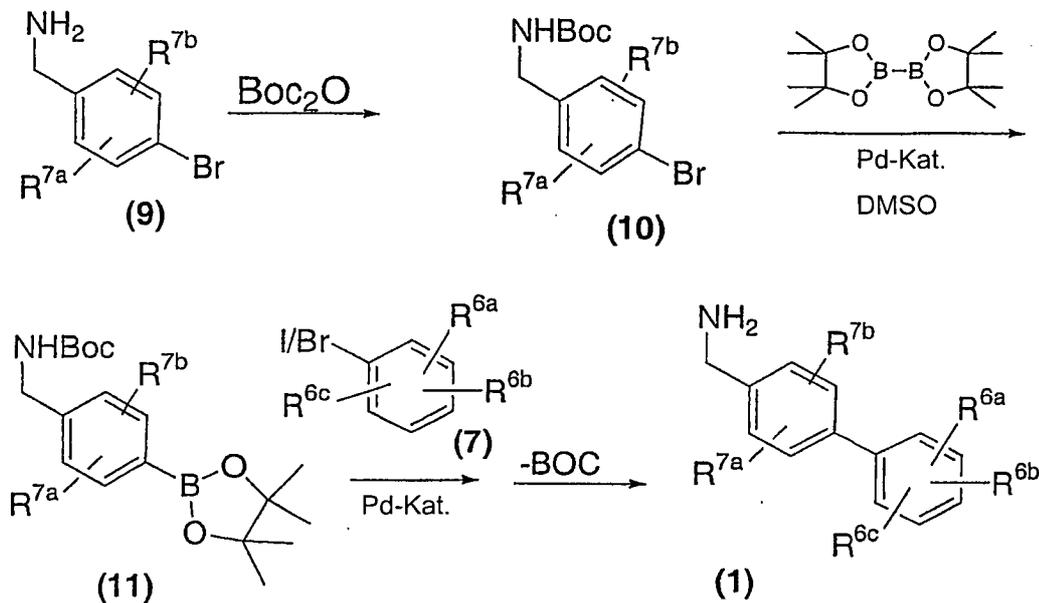


[0079] In Schema 2a wird das Cyanobiphenyl-derivat (8) unter Verwendung einer Suzuki-Reaktion zwischen einem aromatischen Boronsäurederivat (6) oder einem geeigneten Boronsäureesterderivat und einem aromatischen Halogenid (7) in Gegenwart eines Triarylphosphins, wie z.B. Triphenylphosphin, und eines Metallkatalysators, wie z.B. Palladiumacetat, zusammengesetzt. Das resultierende Cyanobiphenyl-Zwischenprodukt (8) wird dann unter Verwendung von Wasserstoff und eines Metalls, wie z.B. Raney-Ni, in einem geeigneten Lösungsmittel zum entsprechenden Aminobiphenyl-derivat (1a) katalytisch reduziert.

[0080] Alternativ wird, wie in Schema 2b veranschaulicht, ein Methanaminderivat (9) nach dem Schutz des primären Amins mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie z.B. Boc, unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, in den Pinacolboronsäureester (11) um-

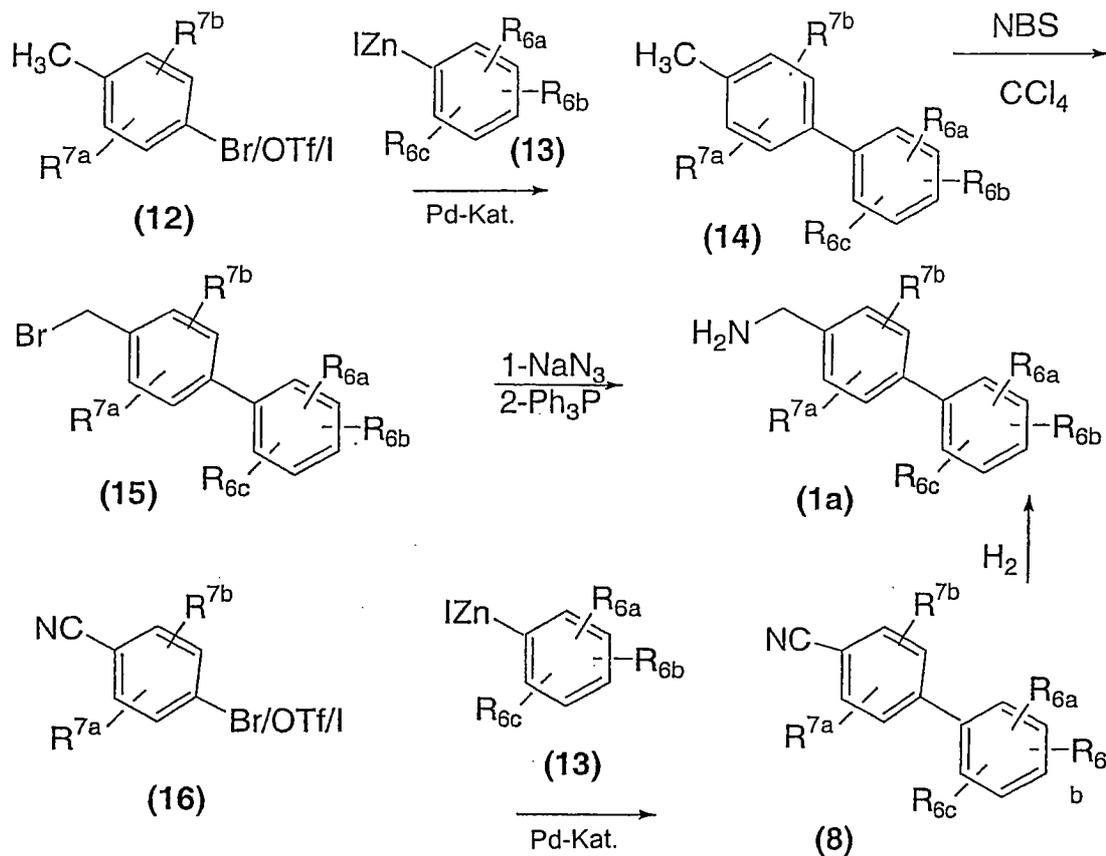
gewandelt. Dieser Boronsäureester (11) wird dann unter Verwendung von Suzuki-Reaktionsbedingungen mit einem Arylhalogenidderivat (7) gekuppelt, um (1) zu ergeben.

SCHEMA 2b



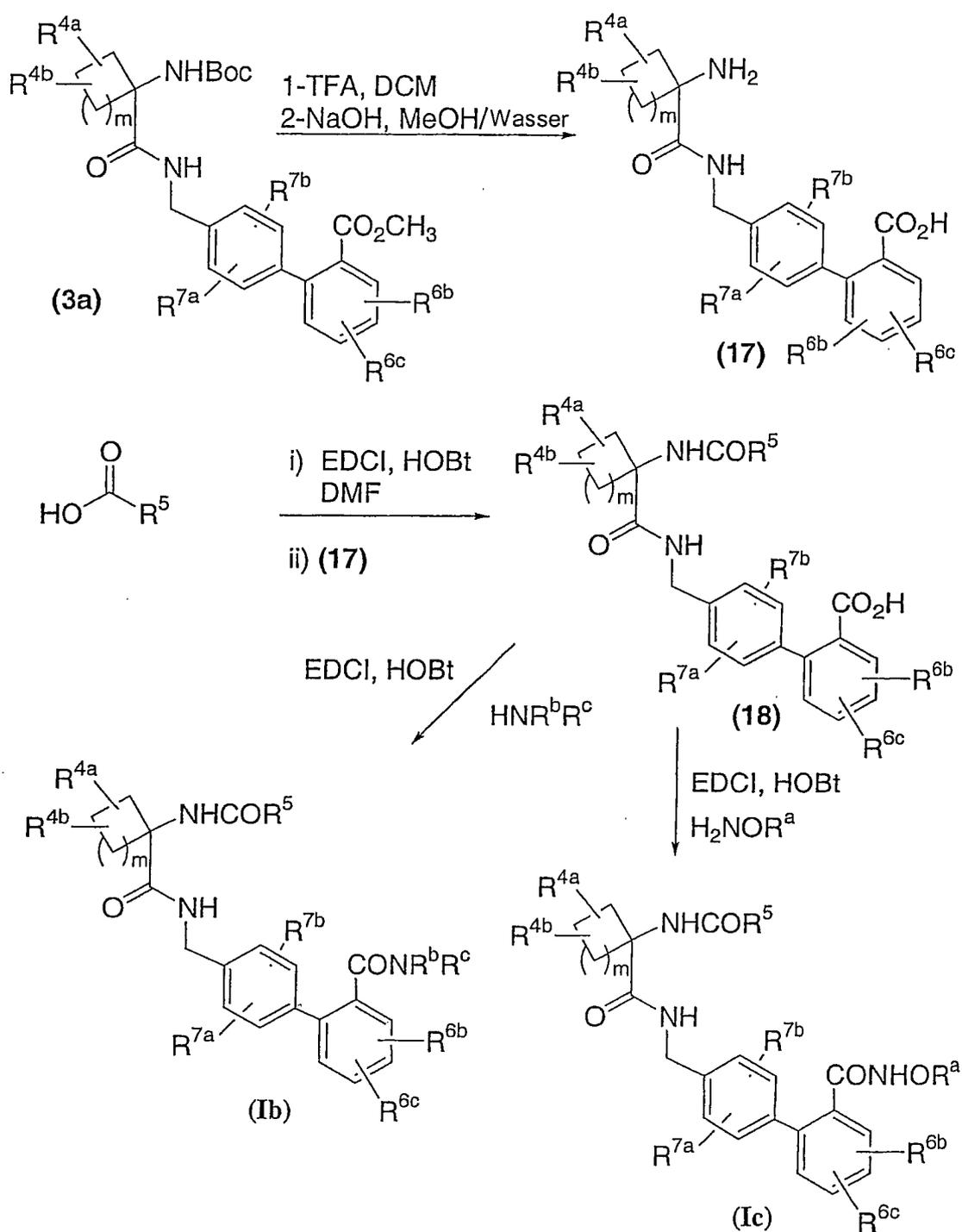
[0081] Ein drittes Verfahren zur Herstellung von Biarylmethanaminderivaten ist in Schema 2c gezeigt. Der Biarylrest (14) wird zunächst durch eine palladiumkatalysierte Kupplung von (12) mit einer Arylzinkverbindung (13) wie gezeigt zusammengesetzt. Die Methylgruppe von Biaryl (14) wird dann gemäß der dreistufigen Sequenz aus Halogenierung, nukleophiler Verdrängung des Halogens mit Azid und Reduktion behandelt, um das entsprechende Amin-Zwischenprodukt (1a) zu ergeben. Alternativ kann das Biarylmethanamin (1a) auch wie zuvor erörtert ausgehend von dem Arylcarbonitril (16) und Arylzinkverbindung (13) hergestellt werden. Das resultierende Biarylcarbonitril (8) wird dann unter Verwendung von Wasser reduziert, um (1a) zu ergeben.

Schema 2c



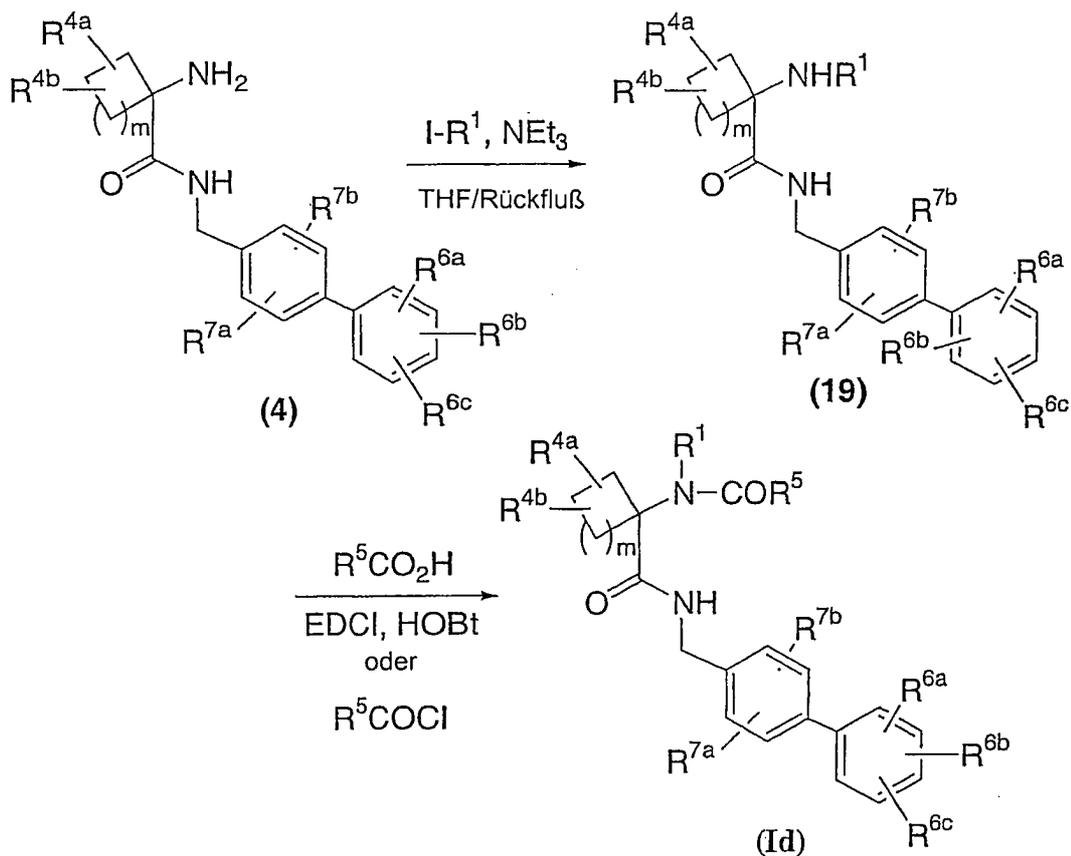
[0082] Die Fachleute werden erkennen, daß eine Umwandlung von funktionellen Gruppen dazu verwendet werden kann, verschiedene Verbindungen der Formel I herzustellen. Wie es in Schema 3 veranschaulicht ist, wird Derivat (3a) zunächst durch die Einwirkung einer starken Säure, wie z.B. TFA, und anschließend durch alkalische Hydrolyse in einer geeigneten Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, bei einer Temperatur zwischen 25 und 100°C von beiden Schutzgruppen befreit, um das Aminosäurederivat (17) zu ergeben. Die vorherige Aktivierung einer Carbonsäure (R^5COOH) mit einem geeigneten Satz Peptidkupplungsreagenzien, wie z.B. EDCI/HOBt, bildet den "aktiven Ester", der dann mit dem Aminosäurederivat (17) reagiert, um (18) zu ergeben. Die letztere Verbindung kann entweder mit Aminen (HNR^bR^c) oder Alkyloxyaminen (H_2NOR^a) unter Einwirkung eines geeigneten Satzes Peptidkupplungsreagenzien, wie z.B. EDCI/HOBt, reagieren, um die beanspruchten Verbindungen (1b) bzw. (1c) zu bilden.

SCHEMA 3



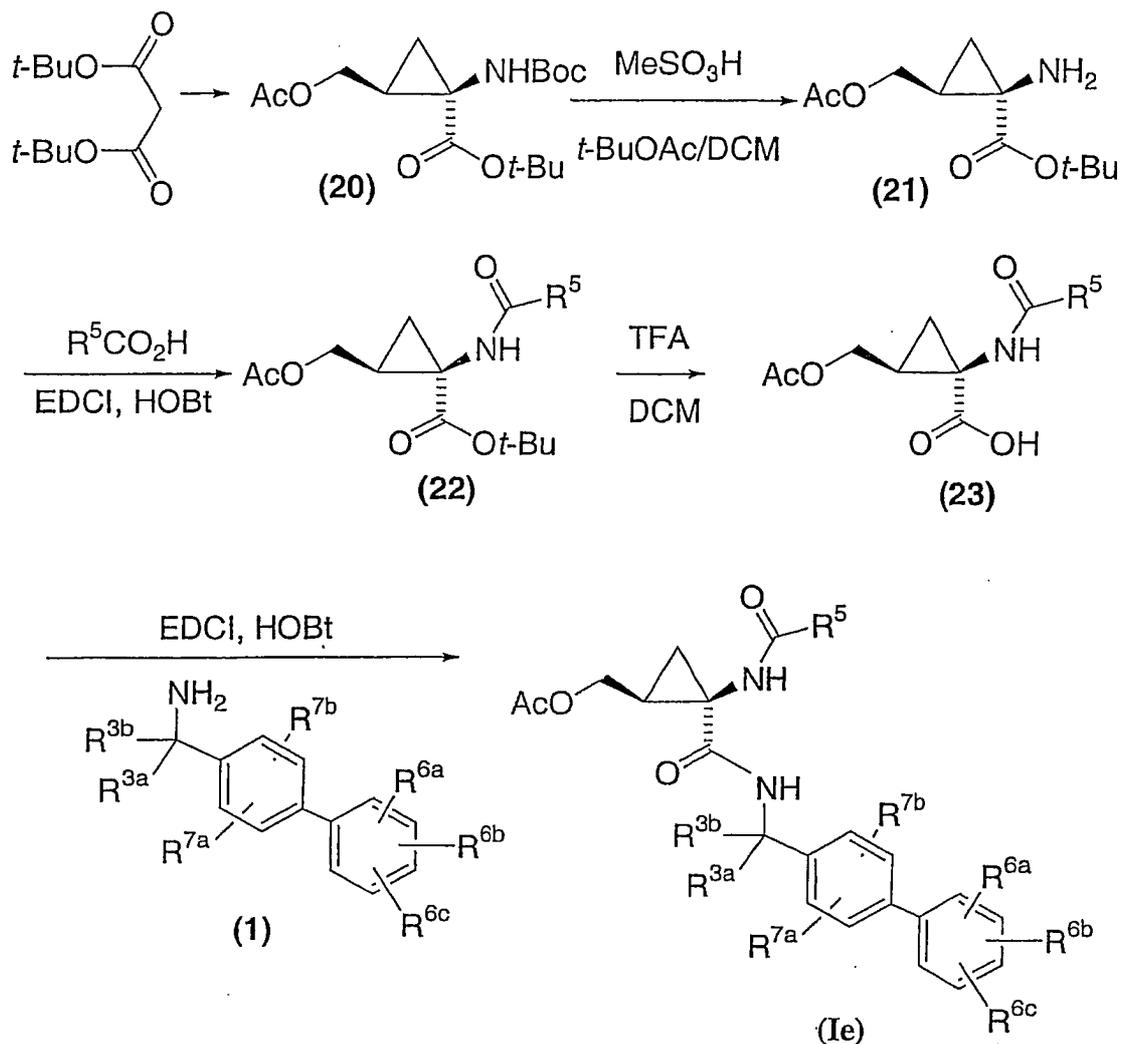
[0083] Die N-Alkylierung ist in Schema 4 veranschaulicht. Das Amin (4) wird mit einem Überschuß Alkylidid (I-R¹) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. THF, in Gegenwart eines Säurefängers, wie z.B. Triethylamin, bei erhöhten Temperaturen alkyliert, um (19) zusammen mit dem bisalkylierten Material zu ergeben. Das sekundäre Amin (19) wird anschließend durch Umsetzung mit einer Carbonsäure oder einem Carbonsäureäquivalent, um (Id) zu ergeben, in die Titelverbindung umgewandelt.

SCHEMA 4



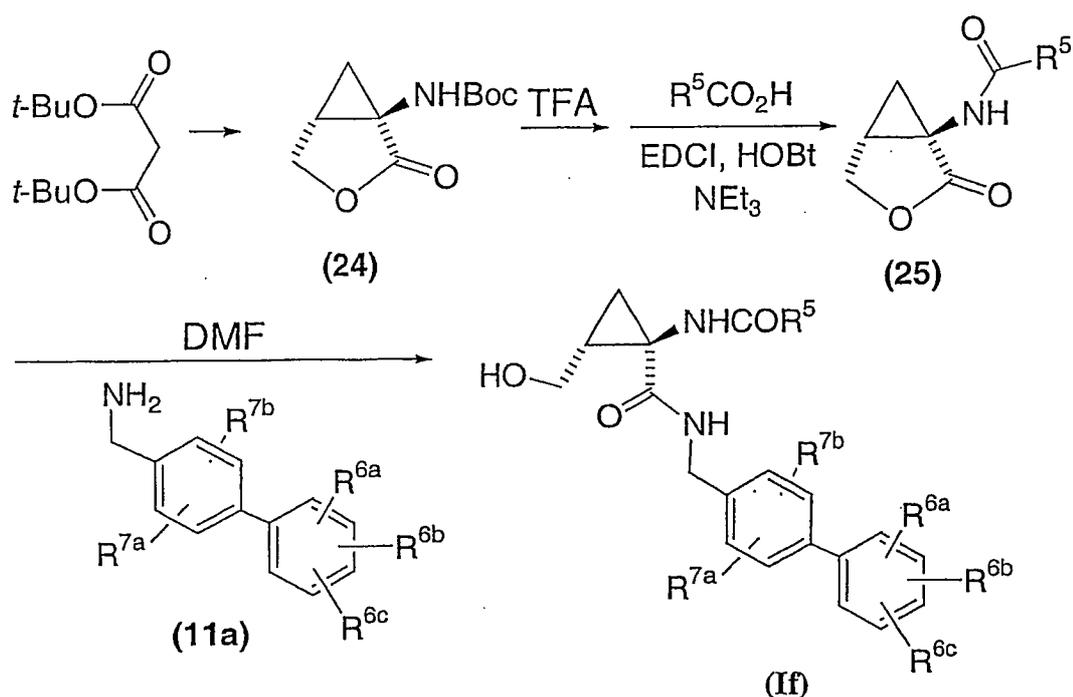
[0084] Die Herstellung von Verbindungen der Formel I mit einem 1,2-cis- oder 1,2-trans-Cyclopropylrest ist in den Schemata 5 und 6 veranschaulicht. Gemäß bekannter Verfahren (K. Burgess et al., J. Org. Chem., 57:5931-5936 (1992)) wird Di-tert.-butylmalonat in das Derivat (20) umgewandelt. Die N-Boc-Gruppe wird mit Methansulfonsäure gemäß L. S. Lin et al., Tetrahedron Lett., 41: 7013-7016 (2000) entfernt, um das Amin (21) zu ergeben. Dieses Amin läßt man mit einer Carbonsäure oder einem Carbonsäureäquivalent unter geeigneten Peptidkuppelungsbedingungen reagieren, um (22) zu ergeben. Anschließend wird der tert.-Butylester mit einer Säure, wie z.B. TFA, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. DCM, gespalten, um Säure (23) zu ergeben. Das Biarylmethanamin (1) wird dann mit der Säure (23) gekuppelt, wobei ein geeigneter Satz Peptidkuppelungsreagenzien, wie z.B. EDCI/HOBt, verwendet wird, um die Titelverbindung (Ie) zu ergeben. Die weitere Umwandlung von (Ie) in zusätzliche Verbindungen der Formel I kann durch Anwendung von den Fachleuten gut bekannten Verfahren erreicht werden. Zum Beispiel kann die Acetylgruppe durch Hydrolyse entfernt werden, um den entsprechenden Alkohol zu ergeben; der Alkohol kann durch Behandlung mit Sulfonylchlorid in das entsprechende Sulfonat umgewandelt werden, und das Sulfonat kann durch Behandlung mit einer Halogenidquelle in das entsprechende Halogenid umgewandelt werden. Diese und andere funktionelle Umwandlungen, um Verbindungen der Formel I zu ergeben, sind in typischen Lehrbüchern der organischen Chemie, wie z.B. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5. Aufl., John Wiley & Sons, 2000, beschrieben.

SCHEMA 5



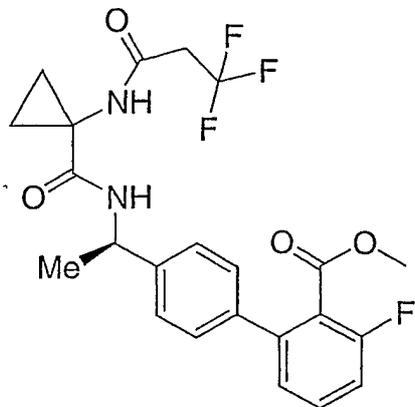
[0085] In Schema 6 wird Di-tert.-butylmalonat gemäß bekannten Verfahren (K. Burgess et al., J. Org. Chem. 57:5931-5936 (1992) in Derivat (24) umgewandelt. Die N-Boc-Gruppe wird mit einer Säure, wie z.B. TFA, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. DCM, entfernt. Dieses Amin lässt man mit einer Carbonsäure oder einem Carbonsäureäquivalent unter geeigneten Peptidkupplungsbedingungen, wie z.B. EDCI/HOBT/ NEt_3 , reagieren, um (25) zu ergeben. Biarylmethanamin (1) lässt man dann in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. DMF, bei einer Temperatur zwischen 20 und 100°C das Lacton (25) öffnen, um die Titelverbindung (If) zu ergeben. Die weitere Umwandlung von (If) in zusätzliche Titelverbindungen kann durch Anwendung von Verfahren, die den Fachleuten gut bekannt sind und die oben erörtert wurden, erfolgen.

SCHEMA 6



REFERENZVERFAHREN 1

Methyl-3-fluor-4'--((1R)-1-[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoyl)amino]cyclopropyl)carbonyl]amino)ethyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxylat



[0086] Im Handel erhältliches (1R)-1-(4-Bromphenyl)ethanamin wurde durch Anwendung von den Fachleuten bekannten Standardverfahren Boc-geschützt, um tert.-Butyl-(1R)-1-(4-bromphenyl)-ethylcarbammat zu ergeben.

[0087] Zu einer Lösung von tert.-Butyl-(1R)-1-(4-bromphenyl)ethylcarbammat (7,6 g, 25,3 mmol) in DMSO (20 ml) wurden Bis(pinacolato)diboron (7,07 g, 27,9 mmol), Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Dichlormethan-Addukt (2,06 g, 2,53 mmol) und Kaliumacetat (7,45 g, 76,0 mmol) bei Raumtemperatur unter N₂ zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 1 Stunde auf 80°C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EtOAc gequenchet und durch Celite filtriert. Der organische Extrakt wurde dreimal mit Wasser, gesättigtem NaCl gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel mit 0-20% Ethylacetat in Hexan gereinigt, um tert.-Butyl-(1R)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethylcarbammat als ein klares hellgelbes Öl mit einem Ionenpeak im Massenspektrum (ES⁺) von 333 zu ergeben.

[0088] Zu einer gerührten Lösung von tert.-Butyl-(1R)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethylcarbammat (1,0 g, 2,9 mmol) und Methyl-2-fluor-6-iodbenzoat (1,2 g, 4,32 mmol) in 25 ml einer

5:1-THF:Wasser-Mischung wurden Kaliumcarbonat (1,2 g, 8,64 mmol), Tri-*o*-tolylphosphin (350 mg, 1,15 mmol) und schließlich Palladiumacetat (65 mg, 0,29 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde anschließend verschlossen und in ein 90°C-Ölbad gegeben und über Nacht gerührt und erwärmt. Nach etwa 18 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Umgebungstemperatur abgekühlt und dann mit EtOAc verdünnt. Die organischen Bestandteile wurden mit Salzlösung (4mal) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, um ein Öl zu ergeben. Dieses Öl wurde der Kieselgelchromatographie mit 10-60% EtOAc in Hexanen unterworfen, um Methyl-4'-{(1R)-1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3-fluor-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (205 mg) zu ergeben, das sich gemäß LC/MS und Protonen-NMR als rein erwies.

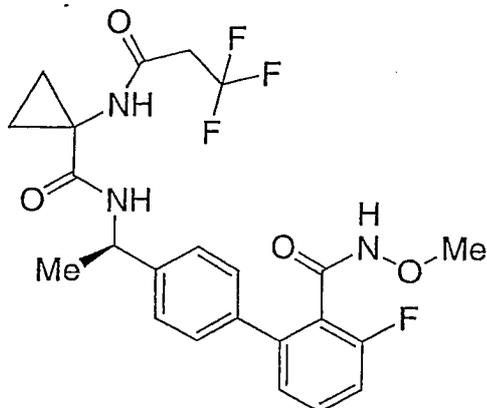
[0089] Methyl-4'-{(1R)-1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-3-fluor-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (205 mg, 0,60 mmol), gelöst in MeOH (15 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Diese homogene Lösung wurde mit wasserfreiem Chlorwasserstoff gesättigt, und man ließ sie 20 Minuten lang absitzen. Anschließend wurde etwa 30 Minuten lang trockener Stickstoff durch die Lösung geleitet. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, um einen öligen Rückstand zu ergeben. Anschließend wurde das Öl in DCM gelöst und das Lösungsmittel entfernt. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis ein festes Amin-Hydrochlorid erhalten wurde.

[0090] Das obige Amin-Hydrochlorid (85 mg, 0,27 mmol) zusammen mit 1-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]cyclopropancarbonsäure (55 mg, 0,27 mmol), HOBt·H₂O (8,4 mg, 0,05 mmol) und Triethylamin (33 mg, 0,33 mmol) wurde in 4,5 ml THF gelöst. Zu dieser Raumtemperaturlösung wurde EDCI (74 mg, 0,38 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht (ca. 16,5 Stunden) wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und EtOAc verdünnt. Die organische Schicht wurde der Reihe nach mit 1N HCl, 5%igem Natriumhydrogencarbonat, halber Salzlösung (3mal) und anschließend Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, um einen Rückstand zu ergeben, der der Kieselgelchromatographie mit 1-6% MeOH in DCM als Elutionsmittel unterworfen wurde. Durch Sammeln der produktthaltigen Fraktionen und Entfernen des Lösungsmittels wurden 108 mg (86%) Methyl-4'-{(1R)-1-[[1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]cyclopropyl]carbonyl]amino]ethyl}-3-fluor-1,1'-biphenyl-2-carboxylat erhalten.

[0091] Methyl-4'-{(1R)-1-[[1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]cyclopropyl]carbonyl]amino]ethyl}-3-fluor-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (108 mg, 0,24 mmol), gelöst in MeOH (5,0 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Diese homogene Lösung wurde mit wasserfreiem Chlorwasserstoff gesättigt, und man ließ sie 30 Minuten lang absitzen. Anschließend wurde etwa 50 Minuten lang trockener Stickstoff durch die Lösung geleitet. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, um einen öligen Rückstand zu ergeben. Anschließend wurde das Öl in DCM gelöst und das Lösungsmittel entfernt. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis ein festes Amin-Hydrochlorid erhalten wurde.

[0092] Das obige Amin-Hydrochlorid (46 mg, 0,12 mmol), zusammen mit Trifluorpropionsäure (15 mg, 0,12 mmol), HOBt·H₂O (3,6 mg, 0,02 mmol) und Triethylamin (14 mg, 0,14 mmol), wurde in 1,6 ml THF plus 1,6 ml DMF gelöst. Zu dieser Raumtemperaturlösung wurde EDCI (31 mg, 0,16 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht (ca. 18 Stunden) wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und EtOAc verdünnt. Die organische Schicht wurde der Reihe nach mit 1 N HCl, 5%igem Natriumhydrogencarbonat, halber Salzlösung (3mal) und anschließend Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, um einen Rückstand zu ergeben, der der Kieselgelchromatographie mit 1-12% MeOH in DCM als Elutionsmittel unterworfen wurde. Durch Sammeln der produktthaltigen Fraktionen und Entfernen des Lösungsmittels wurden 36 mg (67%) der Titelverbindung als ein schaumiger Feststoff erhalten. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, M+H⁺ gefunden: 467) und Protonen-NMR (400 MHz, CD₃OD: δ 7,555, 7,540, 7,535, 7,520, 7,515, 7,500, 7,393, 7,363, 7,319, 7,302, 7,298, 2,240, 7,222, 7,221, 7,211, 7,188, 7,167, 7,165, 5,116, 5,099, 5,081, 5,064, 3,659, 3,268, 3,241, 3,214, 3,187, 1,508, 1,490, 1,483, 1,477, 1,474, 1,470, 1,465, 1,454, 1,444, 1,056, 1,049, 1,036, 1,031, 1,023, 1,007, 0,999, 0,995, 0,982, 0,974) ermittelt.

3-Fluor-N-methoxy-4'-((1R)-1-[[1-[(3,3,3-trifluoropropanoyl)amino]cyclopropyl]carbonyl]amino)ethyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxamid



[0093] Eine Lösung von Methyl-4'-((1R)-1-[[1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]cyclopropyl]carbonyl]amino)ethyl)-3-fluor-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (466 mg, 1,0 mmol) in DCM (15 ml) und TFA (15 ml) wurde 20 Minuten unter N₂ bei Umgebungstemperatur gerührt, dann wurde das organische Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (20 ml), 4N NaOH (10 ml) und Wasser (10 ml) gelöst. Diese Mischung wurde 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt und dann mit 6N HCl neutralisiert. Die Reinigung erfolgte durch präparative HPLC auf einer Delta-Pack-C₁₈-Säule, 300 Å, Porengröße 15 µm, mit 0,05% HCl-Säure/wäßr. Acetonitril-Lösungsmittelsystemen unter Verwendung verschiedener linearer Gradienten. Fraktionen, die Produkt mit einer Reinheit von 99% enthielten, gemessen durch HPLC, wurden vereint und gefriergetrocknet, um 4'-((1R)-1-[[1-Aminocyclopropyl]carbonyl]amino)ethyl)-3-fluor-1,1'-biphenyl-2-carbonsäure als einen weißen Feststoff zu ergeben.

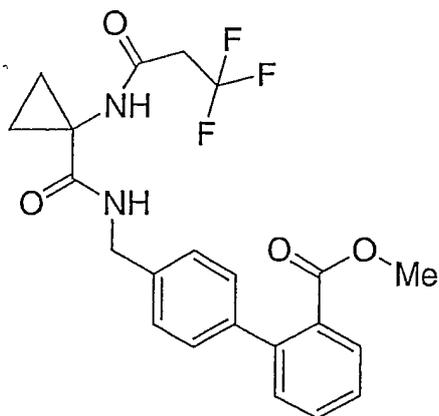
[0094] Zu einer Lösung von Trifluorpropionsäure (128 mg, 1,0 mmol) in DCM (1 ml), wurden 1-Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (229 mg, 1,2 mmol) und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (136 mg, 1,0 mmol) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur 20 Minuten gerührt, dann mit 4'-((1R)-1-[[1-Aminocyclopropyl]carbonyl]amino)ethyl)-3-fluor-1,1'-biphenyl-2-carbonsäure (171 mg, 0,5 mmol) in 1 ml DCM versetzt, gefolgt von N,N-Diisopropylethylamin, bis ein pH-Wert von 10 erreicht war. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur 2 Stunden unter N₂ gerührt, unter Vakuum eingeeengt und anschließend zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie auf Kieselgel mit 40% MeOH in CHCl₃ als Elutionsmittel unterworfen. Durch Sammeln und Einengen geeigneter Fraktionen wurde 3-Fluor-4'-((1R)-1-[[1-[(3,3,3-trifluoropropanoyl)amino]cyclopropyl]carbonyl]amino)ethyl)-1,1'-biphenyl-2-carbonsäure als ein weißes Pulver erhalten.

[0095] Zu einer Lösung der obigen Säure (226 mg, 0,50 mmol) in DCM (1 ml) wurden 1-Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (134 mg, 0,70 mmol), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (68 mg, 0,50 mmol) und Methoxyamin-Hydrochlorid (167 mg, 1,0 mmol) zugegeben, gefolgt von N,N-Diisopropylethylamin, bis ein pH-Wert von 10 erreicht war. Die resultierende Lösung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch präparative HPLC auf einer Delta-Pack-C₁₈ Säule mit 0,05% HCl-Säure/wäßr. Acetonitril-Lösungsmittelsystemen unter Verwendung verschiedener linearer Gradienten. Fraktionen, die Produkt mit einer Reinheit von 99% enthielten, gemessen durch HPLC, wurden vereint und gefriergetrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, M+H⁺ gefunden: 482) und Protonen-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ δ 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,60-0,80 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 3,23 (m, J = 11,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 5,02 (q, J = 8 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 6H), 7,52 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H)) bestimmt.

[0096] Die folgenden Beispiele sind zur Veranschaulichung der Erfindung angegeben, ohne die Erfindung auf Einzelheiten in diesen Beispielen einzuschränken. Die Verbindungen wurde benannt durch Verwendung von: ACD/Name version 4.53 (Advanced Chemistry Development Inc. © 1994-2000). Adresse: 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, Kanada.

BEISPIEL 1

Methyl-4'-{[(1-[(3,3,3-trifluoropropanoyl)amino]cyclopropyl)carbonyl]amino}methyl}-1,1'-biphenyl-2-carboxylat



[0097] Zu 500 ml THF wurden Wasser (18,4 ml, 1,02 mol), Kaliumcarbonat (70,5 g, 0,510 mol), Methyl-2-iodbenzoat (53,5 g, 0,204 mol), 4-Cyanophenylboronsäure (30,0 g, 0,204 mol) und Bis(trio-tolylphosphin)palladium(II)chlorid (1,65 g, 2,04 mmol) zugegeben. Diese Mischung wurde 3,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend auf Umgebungstemperatur abgekühlt und über Nacht weitergerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, bevor mit EtOAc/Wasser verdünnt wurde. Die organische Schicht wurde mit zusätzlichem EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Bestandteile wurden mit Wasser, dann Salzlösung gewaschen. Die organischen Bestandteile wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingeeengt, um das Rohprodukt zu ergeben. Dieses Rohprodukt wurde durch ein Kieselgelkissen geleitet, wobei mit 8:1 Heptan:EtOAc eluiert wurde, um 41,6 Gramm Methyl-4'-cyano-1,1'-biphenyl-2-carboxylat zu ergeben.

[0098] Zu einer gerührten Lösung von Methyl-4'-cyano-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (50,0 g, 0,211 mol) in 2M Ammoniak in Methanol (500 ml) wurden etwa 5 Teelöffel einer 50%igen wäßrigen Raney-Nickel-Aufschlämmung (Aldrich) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit Stickstoff gespült und anschließend mit Wasserstoff aus einem Ballon gespült. Nach 6 Stunden Rühren unter einem frischen Ballon wurde der Ballon wieder aufgefüllt und das Rühren weitere 3 Stunden fortgesetzt. Stickstoff wurde 15 Minuten durch die Lösung geleitet, bevor durch ein Celitekissen filtriert wurde. Das Lösungsmittel wurde entfernt und 1 l Diethylether unter Rühren zugegeben. Diese Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Jetzt wurde der Rückstand in einer 1:1-Mischung aus Diethylether:EtOAc gelöst, bevor wasserfreier Chlorwasserstoff zugegeben wurde (bis sich kein weiterer Niederschlag bildet). Der Feststoff wurde abfiltriert und in einem Vakuumofen über das Wochenende getrocknet, um 56,1 Gramm Methyl-4'-(aminomethyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxylat-Hydrochlorid zu ergeben, das mit der Theorie übereinstimmende LC/MS- und Protonen-NMR-Spektren ergab.

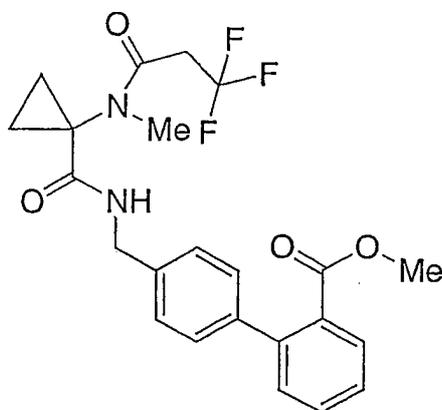
[0099] Die freie Base des oben genannten Amin-Hydrochlorids (0,51 g, 2,1 mmol) wurde in wasserfreiem THF (21 ml) gelöst. Zu dieser gerührten Lösung wurden 1-[(tert.-Butoxycarbonyl)-amino]cyclopropancarbonsäure (0,51 g, 2,5 mmol), Triethylamin (0,30 g, 3,0 mmol), HOBt·H₂O (65 mg, 0,42 mmol) und schließlich EDCl (0,57 g, 3,0 mmol) zugegeben. Man ließ diese Mischung über Nacht rühren. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand der Kieselgelchromatographie mit einem Gradienten von 1-10% MeOH in DCM als Elutionsmittel unterworfen, um Methyl-4'-{[(1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]cyclopropyl)carbonyl]amino}methyl}-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (0,84 g) zu ergeben, das mit der Theorie übereinstimmende LC/MS und Protonen-NMR-Spektren ergab.

[0100] Methyl-4'-{[(1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]cyclopropyl)carbonyl]amino}methyl}-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (0,84 g, 2,0 mmol), gelöst in einer Mischung aus DCM (3 ml) und MeOH (45 ml), wurde auf 0°C abgekühlt. Diese homogene Lösung wurde mit wasserfreiem Chlorwasserstoff gesättigt, und man ließ sie 30 Minuten absetzen. Anschließend wurde trockener Stickstoff etwa 30 Minuten durch die Lösung geleitet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um einen öligen Rückstand zu ergeben. Das Öl wurde anschließend in DCM gelöst und das Lösungsmittel entfernt. Dieses Verfahren wurde wiederholt, bis ein festes Amin-Hydrochlorid erhalten wurde. Alternativ konnte der Rückstand in Chloroform gelöst werden, gefolgt von der Sättigung mit Ammoniakgas, der Filtration und dem Entfernen des Lösungsmittels, um festes 4'-{[(1-Aminocyclopropyl)carbonyl]amino}methyl}-1,1'-biphenyl-2-carboxylat als die freie Base zu erhalten.

[0101] Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Lösung des obengenannten Amin-Hydrochlorids (0,15 g, 0,42 mmol) in DMF (2,8 ml) wurden HOBt-H₂O (13 mg, 0,08 mmol), Trifluorpropionsäure (64 mg, 0,50 mmol), Triethylamin (100 mg, 1,0 mmol) und schließlich EDCI (110 mg, 0,58 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht (ca. 17 Stunden) wurde die Reaktionsmischung mit Wasser und EtOAc verdünnt. Die organische Schicht wurde der Reihe nach mit 1 N HCl, 5%igem Natriumhydrogencarbonat, halber Salzlösung (3mal) und dann Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, um einen Rückstand zu ergeben, der der Kieselgelchromatographie mit 1-12% MeOH in DCM als Elutionsmittel unterworfen wurde. Durch Sammeln der produktthaltigen Fraktionen und Entfernen des Lösungsmittels wurden 141 mg (78%) der Titelverbindung als ein schaumiger Feststoff erhalten. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, M⁺+H₂O gefunden: 452) und Protonen-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,748, 7,745, 7,729, 7,726, 7,560, 7,557, 7,541, 7,538, 7,446, 7,443, 7,427, 7,424, 7,380, 7,361, 7,323, 7,302, 7,238, 7,218, 4,461, 3,608, 3,249, 3,222, 3,195, 3,168, 1,532, 1,521, 1,513, 1,501, 1,048, 1,037, 1,029, 1,017) ermittelt.

BEISPIEL 2

Methyl-4'-{[(1-[methyl(3,3,3-trifluorpropanoyl)amino]cyclopropyl)carbonyl]amino}methyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxylat

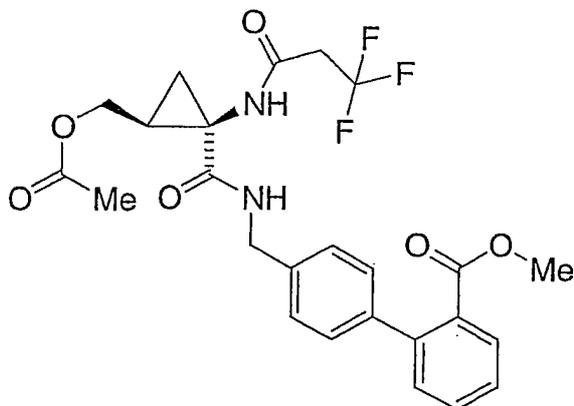


[0102] Methyl-4'-{[(1-aminocyclopropyl)carbonyl]amino}methyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (200 mg, 0,62 mmol), hergestellt gemäß Beispiel 1, wurde in 5 ml DCM zusammen mit Iodmethan (130 mg, 0,93 mmol) und Triethylamin (75 mg, 0,74 mmol) gelöst. Nachdem bei Umgebungstemperatur keine Reaktion zu beobachten war, wurde die Reaktionsmischung etwa zwei Tage lang zum Rückfluß erhitzt. Nach dem ersten Tag wurde zusätzliches Iodmethan zugegeben (ca. 3-5 Äquivalente). Nach zwei Tagen waren >50% des Ausgangsmaterials verbraucht. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand der Kieselgelchromatographie mit 1-10% MeOH in DCM als Elutionsmittel unterworfen, um 73 mg Methyl-4'-{[(1-(methylamino)cyclopropyl)carbonyl]amino}methyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxylat zu ergeben.

[0103] Das obige sekundäre Amin (73 mg, 0,22 mmol) zusammen mit Trifluorpropionsäure (42 mg, 0,32 mmol) und HOBt-H₂O (40 mg, 0,26 mmol) wurde in einer minimalen Menge einer 1:1 DCM:THF-Lösung gelöst. Zu dieser Raumtemperaturlösung wurde EDCI (54 mg, 0,28 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht (ca. 18 Stunden) war die Reaktion zu etwa 66% beendet. Weitere Trifluorpropionsäure (42 mg), HOBt-H₂O (40 mg) und EDCI (54 mg) wurden zugegeben, und man ließ die Reaktionsmischung einen weiteren Tag rühren. Das Lösungsmittel wurde aus der Reaktionsmischung entfernt und der Rückstand der Kieselgelchromatographie mit 1-4% MeOH in DCM als Elutionsmittel unterworfen, wobei nur eine unvollständige Reinigung erzielt wurde. Ein zweiter Kieselgelchromatographieversuch mit 25-75% EtOAc in Hexan als Elutionsmittel wurde unternommen, die produktthaltigen Fraktionen gesammelt und das Lösungsmittel entfernt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, M+H⁺ gefunden: 449) und Protonen-NMR (400 MHz, CDCl₃ (Rotamere vorhanden): δ 7,856, 7,837, 7,818, 7,557, 7,554, 7,538, 7,535, 7,519, 7,516, 7,439, 7,436, 7,420, 7,401, 7,357, 7,338, 7,305, 7,284, 7,269, 7,261 (CHCl₃), 7,249, 6,341, 4,526, 4,520, 4,512, 4,506, 4,495, 3,658, 3,356, 3,339, 3,330, 3,315, 3,291, 3,267, 3,256, 3,244, 3,232, 3,135, 3,048, 2,094, 2,085, 2,068, 2,059, 1,685, 1,667, 1,657, 1,640, 1,630, 1,318, 1,291, 1,279, 1,273, 1,260, 1,242, 1,238, 1,229, 1,221, 1,211, 1,194, 1,184) ermittelt.

BEISPIEL 3

Methyl-4'-[[(±)-cis-(acetyloxy)methyl]-1-[(3,3,3-trifluorpropanoyl)amino]cyclopropyl]carbonyl)-amino]methyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxylat



[0104] tert.-Butyl-(±)-cis-(acetyloxy)methyl]-1-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]cyclopropancarboxylat (1,77 g, 5,38 mmol) wurde in 25 ml tert.-Butylacetat und 5,75 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde bei Umgebungstemperatur gerührt und mit 700 µl (10,8 mmol) Methansulfonsäure versetzt. Nach dem Rühren über Nacht zeigte die DC-Analyse (Hexan-Ethylacetat, 75-25), daß kein Ausgangsmaterial verblieben war. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung wurde zugegeben, um den pH-Wert der Reaktionsmischung auf 7,5 zu bringen, und die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 75 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt, um 523 mg tert.-Butyl-(±)-cis-(acetyloxy)methyl]-1-aminocyclopropan-carboxylat zu ergeben.

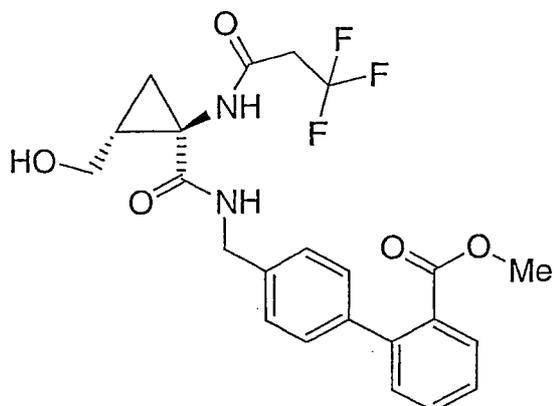
[0105] Das obige Amin (523 mg, 2,28 mmol) wurde mit 3,3,3-Trifluorpropionsäure (366 mg, 2,86 mmol) in 4,6 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. N-Hydroxybenzotriazol (455 mg, 2,97 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (569 mg, 2,97 mmol). Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit Triethylamin auf 8,5 eingestellt, und man ließ die Mischung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren. Die Reaktion wurde mit 20 ml einer 50%igen Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt und mit Ethylacetat (3 × 75 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum eingeeengt, um das Rohprodukt zu ergeben. Dieses Material wurde auf eine 35-g-ISCO-Säule aufgetragen und mit 5-20% Ethylacetat in Hexan eluiert, um 500 mg (65%) tert.-Butyl-(±)-cis-(acetyloxy)methyl]-1-[(3,3,3-trifluorpropanoyl)amino]cyclopropancarboxylat zu ergeben.

[0106] tert.-Butyl-(±)-cis-(acetyloxy)methyl]-1-[(3,3,3-trifluorpropanoyl)amino]cyclopropancarboxylat (489 mg, 1,44 mmol) wurde in einer Mischung aus 4 ml Methylenchlorid und 1,22 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man ließ die Reaktionsmischung 3,5 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Toluol (450 ml) azeotrop destilliert, um 408 mg (±)-cis-(Acetyloxy)methyl]-1-[(3,3,3-trifluorpropanoyl)amino]cyclopropancarbonsäure zu ergeben.

[0107] (±)-cis-(Acetyloxy)methyl]-1-[(3,3,3-trifluorpropanoyl)amino]cyclopropancarbonsäure (408 mg, 1,44 mmol) wurde mit Methyl-4'-(aminomethyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (418 mg, 1,73 mmol) in 3 ml N,N-Dimethylformamid vermischt. N-Hydroxybenzotriazol (265 mg, 1,73 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (332 mg, 1,73 mmol). Die Mischung wurde mit Triethylamin auf pH 8,5 eingestellt, und man ließ sie 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Wasser (10 ml) wurde zugegeben und die Mischung mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat), dann im Vakuum eingeeengt, um 700 mg des Rohprodukts zu ergeben. Dieses Material wurde auf Kieselgel chromatographiert, um 500 mg (69%) der Titelverbindung zu ergeben. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, M+H⁺ gefunden: 507) und Protonen-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,87 (dd, 1H), 1,92-1,95 (dd, 1H), 2,1-2,17 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 3,15 (dd, 2H, CH₂CF₃), 3,66 (s, 3H), 4,0 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,49 (m, 2H, CH₂C₆H₄-), 6,61 (dd, 1H, NH), 7,27 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,53 (ddd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,3 (s, 1H, NH) ermittelt.

BEISPIEL 4

Methyl-4'-[[(±)-trans-2-(hydroxymethyl)-1-[(3,3,3-trifluoropropanoyl)amino]cyclopropyl]carbonyl-amino]methyl-1,1'-biphenyl-2-carboxylat



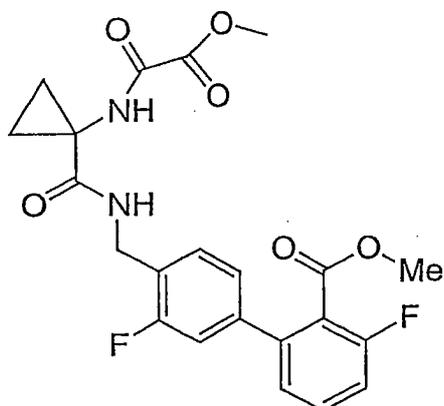
[0108] tert.-Butyl-(±)-trans-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ylcarbamat (241 mg, 1,13 mmol) wurde in einer 3:1-Mischung aus Methylenchlorid:Trifluoressigsäure gelöst. Die Lösung wurde zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 150 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetatlösung wurde mit einer 50%igen Natriumhydrogencarbonatlösung und Salzlösung gewaschen, dann getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt, um 128 mg (±)-trans-1-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on zu ergeben.

[0109] (±)-trans-1-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (128 mg, 1,13 mmol) wurde mit 3,3,3-Trifluorpropionsäure in 2,3 ml N,N-Dimethylformamid vermischt. Hydroxybenzotriazol (17,4 mg, 0,11 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (282 mg, 1,47 mmol). Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit Triethylamin auf 8,5 eingestellt, und man ließ die Mischung 2 Stunden bei Umgebungstemperatur rühren. Anschließend wurde Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt, um das Rohprodukt zu ergeben. Dieses wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, um 120 mg (45%) 3,3,3-Trifluor-N-[(±)-trans-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]propanamid zu ergeben.

[0110] 3,3,3-Trifluor-N-[(±)-trans-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]propanamid (80 mg, 0,359 mmol) wurde in 700 µl N,N-Dimethylformamid unter einer inerten Atmosphäre gelöst. Methyl-4'-(aminomethyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (95 mg, 0,395 mmol) wurde zugegeben und die Mischung auf 60°C erwärmt. Nach 10 Stunden wurde die Mischung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie (Chloroform-Methanol:94-6, Vol./Vol. Elution) gereinigt. Dies ergab 55 mg (35%) der Titelverbindung. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, M+H⁺gefunden: 465) und Protonen-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21-1,24 (dd, 1H), 1,52-1,55 (dd, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 3,05 (dd, 2H, CH₂CF₃), 3,43 (m, 1H), 3,58 (br. s, 1H, NH), 3,67 (s, 3H), 3,96-3,99 (dd, 1H), 4,48 (m, 2H, CH₂C₆H₄-), 7,26 (m, 4H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,47 (m, 1H, NH), 7,53 (ddd, 1H), 7,83 (dd, 1H) ermittelt.

BEISPIEL 5

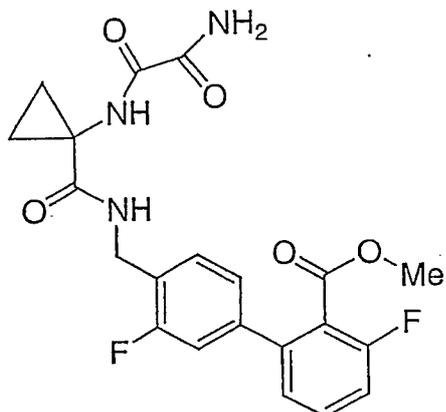
Methyl-3,3'-difluor-4'--(((1-[[methoxy(oxo)acetyl]amino]cyclopropyl)carbonyl]amino)methyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxylat



[0111] Zu einer Lösung von Methyl-4'--(((1-aminocyclopropyl)carbonyl]amino)methyl)-3,3'-difluor-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (0,25 g, 0,724 mmol, hergestellt gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren) in Methylenchlorid (92 ml) bei 0°C wurde Triethylamin (0,2 ml, 1,44 mmol) zugegeben, gefolgt von Chlormethoxyalat (0,07 ml, 0,76 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt und anschließend in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Bestandteile wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingeeengt, um das Rohprodukt zu ergeben. Dieses Rohprodukt wurde durch ein Kieselgelkissen geleitet, wobei mit 3:1 Methylenchlorid:EtOAc eluiert wurde, um die Titelverbindung als ein Glas zu ergeben. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, $M^+ + H$ gefunden: 446) und Protonen-NMR (400 MHz, $CDCl_3$: δ 7,71 (1H, s), 7,45 (1H, dt, $J = 5,7$ und $8,1$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,20-7,00 (4H, m), 6,79 (1H, m), 4,51 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,74 (3H, s), 1,68 (2H, m), 1,11 (2H, m) ppm) ermittelt.

BEISPIEL 6

Methyl-4'--(((1-[[amino(oxo)acetyl]amino]cyclopropyl)carbonyl]amino)methyl)-3,3'-difluor-1,1'-biphenyl-2-carboxylat

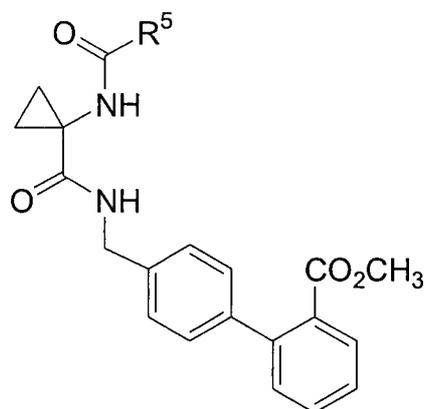


[0112] Zu einer Lösung von Methyl-3,3'-Difluor-4'--(((1-[[methoxy(oxo)acetyl]amino]cyclopropyl)-carbonyl]amino)methyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxylat (0,02 g, 0,045 mmol, Beispiel 5) in Methylenchlorid (2 ml) bei Raumtemperatur wurde Ammoniak (0,224 ml einer 2M Lösung in Methanol, 0,45 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt, um das Rohprodukt zu ergeben. Dieses Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-HPLC (Vydac-Säule #218TP1022, Gradientenelution 5-95% Acetonitril:Wasser, das 0,1% TFA enthielt) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gefriergetrocknet, um die Titelverbindung als einen Feststoff zu ergeben. Die Reinheit wurde durch LCMS (ES MS, $M^+ + H$ gefunden: 432) und Protonen-NMR (400 MHz, $CDCl_3$: δ 7,86 (1H, s), 7,45 (1H, dt, $J = 5,7$ und $8,1$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,20-7,00 (4H, m), 6,59 (1H, m), 5,61 (1H, s), 4,54 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,74 (3H, s), 1,68 (2H, m), 1,12 (2H, m) ppm) ermittelt.

[0113] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 1 wurde durch Verfahren, analog zu den in Beispiel 1 beschrie-

benen Verfahren, hergestellt.

Tabelle 1



Beispiel	R ⁵	ES MS, M+H ⁺
7	Isoxazol-5-yl	420
8	Cyanomethyl	392
9	1-Hydroxypropyl	411
10	1-Cyanocyclopropyl	418
11	3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl	565
12	2,4-Difluorphenyl	465
13	2-Propyl	395
14	4-Methylphenyl	443
15	Methoxymethyl	397
16	Cyclopropyl	393
17	Thien-2-ylmethyl	449
18	3,4-Dimethoxybenzyl	503
19	Pyridin-3-yl	430
20	Pyridin-4-yl	430
21	1-Benzothien-2-yl	485
22	3-Methoxy-3-oxopropyl	439
23	3,4-Dimethoxyphenyl	489
24	Benzyl	443
25	Isobutyl	409

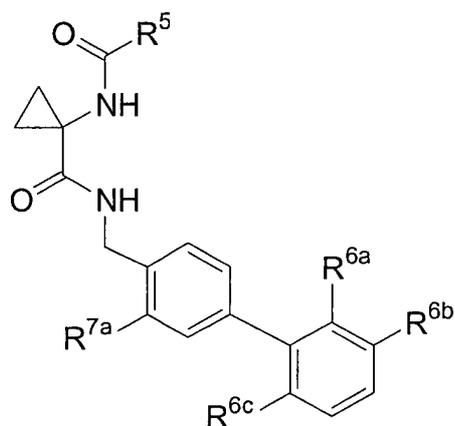
Beispiel	R ⁵	ES MS, M+H ⁺
26	2-Phenylethyl	457
27	Cyclopentyl	421
28	4-Cyanophenyl	454
29	3-Nitrophenyl	474
30	1-Ethylpropyl	423
31	2-Phenylcyclopropyl	469
32	2-Naphthyl	479
33	2-Furyl	419
34	Thien-2-yl	435
35	1,3-Benzodioxol-5-yl	473
36	(Phenylthio)methyl	475
37	5-Methylisoxazol-3-yl	434
38	Phenoxymethyl	459
39	2,2-Dimethylpropyl	423
40	2-Cyclopentylethyl	449
41	2-Methoxy-2-oxoethyl	425
42	(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl	512
43	2-Methoxyethyl	411
44	But-3-ynyl	405
45	Ethoxymethyl	411
46	Tetrahydrofuran-3-yl	423
47	2-Nitroethyl	426
48	4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl	435
49	3-Cyanophenyl	454
50	2-Cyanophenyl	454
51	6-Hydroxypyridin-2-yl	446
52	1-Oxidopyridin-3-yl	446
53	6-Chlorpyridin-2-yl	464
54	1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl	433
55	1H-Pyrazol-1-ylmethyl	433
56	1-Methyl-1H-imidazol-2-yl	433

Beispiel	R ⁵	ES MS, M+H ⁺
57	1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl	434
58	Thiazol-4-yl	436
59	5-Oxotetrahydrofuran-2-yl	437
60	2-Oxo-2H-pyran-5-yl	447
61	6-Methylpyridin-2-yl	444
62	6-Oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl	447
63	3,5-Dimethylisoxazol-4-yl	448
64	1H-Pyrazol-5-yl	419
65	Isoxazol-3-yl	420
66	Oxazol-5-yl	420
67	Pyridazin-3-yl	431
68	Pyrimidin-5-yl	431
69	Pyrimidin-4-yl	431
70	1H-Imidazol-1-ylmethyl	433
71	1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl	433
72	1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl	433
73	Thiazol-5-yl	436
74	(5-Methyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl	447
75	(3-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl	448
76	2-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl	448
77	5-Methylthiazol-4-yl	450
78	Phenyl	429
79	3-Fluorphenyl	447
80	3-Methoxyphenyl	459
81	3-Chlorphenyl	463
82	3,4-Dichlorphenyl	497
83	3-(Trifluormethyl)phenyl	497
84	3-Methylphenyl	443
85	Chinoxalin-2-yl	481
86	3,5-Dichlorphenyl	497
87	2-Chlorpyridin-3-yl	464

Beispiel	R ⁵	ES MS, M+H ⁺
88	3-Hydroxyphenyl	445
89	3-Nitro-5-(trifluormethyl)phenyl	542
90	5-Brompyridin-3-yl	508
91	5-Methyl-1-oxidopyridin-3-yl	459
92	5-Hydroxypyridin-3-yl	446
93	5-Brom-1-oxidopyridin-3-yl	524
94	5-(Methoxycarbonyl)pyridin-3-yl	488
95	tert-Butyl	409
96	5-(Carboxy)pyridin-3-yl	474
97	Trifluormethyl	421
98	3-(Trifluormethyl)pyridin-4-yl	498
99	5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl	498

[0114] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 2 wurden durch Verfahren, analog zu den in REFERENZVERFAHREN 1 beschriebenen Verfahren, hergestellt.

Tabelle 2



Bsp.	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	ES MS, M+H ⁺
100	2,2,2-Trifluorethyl	CO ₂ Me	F	H	F	471
101	Cyanomethyl	CO ₂ Me	F	H	F	428

Bsp.	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	ES MS, M+H ⁺
102	Isoxazol-5-yl	CO ₂ Me	F	H	F	456
103	2,2,2-Trifluorethyl	Trifluormethyl	F	H	F	481
104	Isoxazol-5-yl	Trifluormethyl	F	H	F	466
105	2,2,2-Trifluorethyl	(Methylamino)sulfonyl	H	H	F	488
106	Isoxazol-5-yl	(Methylamino)sulfonyl	H	H	F	473
107	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	F	H	F	467
108	Isoxazol-5-yl	CO ₂ Me	Cl	H	F	472
109	2,2,2-Trifluorethyl	CO ₂ Me	Cl	H	F	487
110	Isoxazol-5-yl	CO ₂ Me	F	F	H	456
111	2,2,2-Trifluorethyl	CO ₂ Me	F	F	H	471
112	2,2,2-Trifluorethyl	CO ₂ Me	F	Me	H	467
113	2,2,2-Trifluorethyl	CO ₂ Me	Cl	Me	H	483
114	Isoxazol-5-yl	CO ₂ Me	F	Me	H	452
115	Isoxazol-5-yl	CO ₂ Me	Cl	Me	H	468
116	2,2,2-Trifluorethyl	CO ₂ Me	F	H	Cl	487
117	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	F	H	Cl	483
118	2,2,2-Trifluorethyl	CO ₂ Me	F	H	H	453
119	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	F	H	H	449
120	Isoxazol-5-yl	CO ₂ Me	F	H	Cl	472
121	Isoxazol-5-yl	2-CH ₃ -2H-Tetrazol-5-yl	F	H	F	480
122	2,2,2-Trifluorethyl	2-CH ₃ -2H-Tetrazol-5-yl	F	H	F	495
123	Pyrimidin-5-yl	2-CH ₃ -2H-Tetrazol-5-yl	F	H	F	491
124	Pyrimidin-5-yl	Trifluormethyl	F	H	F	477
125	Isoxazol-5-yl	3-CH ₃ -1,2,4-Oxadiazol-5-yl	F	H	F	480
126	2,2,2-Trifluorethyl	3-CH ₃ -1,2,4-Oxadiazol-5-yl	F	H	F	495
127	Pyrimidin-5-yl	3-CH ₃ -1,2,4-Oxadiazol-5-yl	F	H	F	491
128	2,2,2-Trifluorethyl	Methoxy	F	H	F	443
129	Pyrimidin-5-yl	Methoxy	F	H	F	439
130	Isoxazol-5-yl	Methoxy	F	H	F	428
131	Cyclopropyl	CO ₂ Me	F	H	Cl	445
132	Cyclopropyl	CO ₂ Me	F	H	H	411

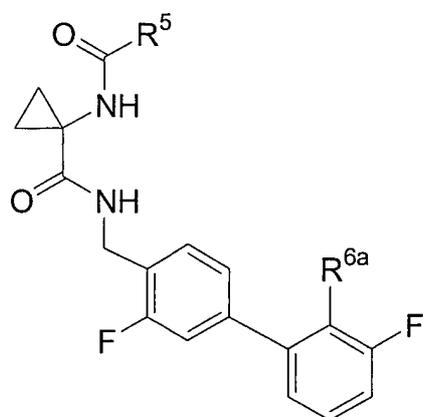
Bsp.	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	ES MS, M+H ⁺
133	Pyrimidin-5-yl	(Methylamino)carbonyl	Cl	H	F	482
134	Pyrimidin-5-yl	Cl	Cl	H	F	459
135	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	F	H	OCH ₃	479
136	Trifluormethyl	CO ₂ Me	F	H	F	457
137	Dichlormethyl	CO ₂ Me	F	H	F	471
138	Ethenyl	CO ₂ Me	F	H	F	415
139	(1E)-Propenyl	CO ₂ Me	F	H	F	429
140	Propyl	CO ₂ Me	F	H	F	431
141	Difluormethyl	CO ₂ Me	F	H	F	439
142	Methyl	CO ₂ Me	F	H	F	403
143	Pyrimidin-5-yl	1-Methylethyl	H	H	F	433
144	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	F	H	OH	465
145	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ H	F	H	OH	451
146	Pyrimidin-5-yl	H	H	H	H	373
147	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	F	H	NHCH ₃	478
148	Fur-3-yl	CO ₂ Me	F	H	H	437
149	(Methylsulfonyl)methyl	CO ₂ Me	F	H	H	463
150	Trifluormethyl	Trifluormethyl	F	H	F	467
151	1,1-Dichlorethyl	CO ₂ Me	F	H	F	485
152	Trifluormethyl	2-CH ₃ -2H-Tetrazol-5-yl	F	H	F	481
153	Trifluormethyl	Methoxy	F	H	F	429
154	Dichlormethyl	2-CH ₃ -2H-Tetrazol-5-yl	F	H	F	495
155	5-(Trifluormethyl)- pyridin-3-yl	CO ₂ Me	F	H	F	534
156	Trifluormethyl	3-CH ₃ -1,2,4-Oxadiazol-5-yl	F	H	F	481
157	1,1-Dichlorethyl	3-CH ₃ -1,2,4-Oxadiazol-5-yl	F	H	F	509
158	2-Carboxyethyl	CO ₂ Me	F	H	F	461
159	Chlordifluormethyl	CO ₂ Me	F	H	F	473
160	[(t-Butoxycarbonyl)- amino]methyl	CO ₂ Me	F	H	F	518
161	Aminomethyl	CO ₂ Me	F	H	F	418

Bsp.	R5	R6a	R6b	R6c	R7a	ES MS, M+H ⁺
162	5-Brompyridin-3-yl	CO ₂ Me	F	H	F	544
163	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	Cl	H	F	483
164	Acetylaminoethyl	CO ₂ Me	F	H	F	460
165	Hydroxymethyl	CO ₂ Me	F	H	F	419
166	2-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-ethyl	CO ₂ Me	F	H	F	508
167	Trifluormethyl	CO ₂ Me	Cl	H	F	473
168	Phenyl	CO ₂ Me	F	H	F	465
169	Brommethyl	CO ₂ Me	F	H	F	481
170	Trifluormethyl	CO ₂ Me	H	F	F	457
171	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	H	F	F	467
172	1-[(t-Butoxycarbonyl)-amino]ethyl	CO ₂ Me	F	H	F	532
173	(1R)-1-Aminoethyl	CO ₂ Me	F	H	F	432
174	(1R)-1-(Acetyl-amino)ethyl	CO ₂ Me	F	H	F	474
175	5-Brom-1-oxido-pyridin-3-yl	CO ₂ Me	F	H	F	560
176	Trifluormethyl	CO ₂ Me	CH ₃	H	F	453
177	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	CH ₃	H	F	463
178	Pyrimidin-5-yl	CO ₂ Me	F	H	SO ₂ CH ₃	527
179	Pyrimidin-5-yl	Br	H	H	F	469
180	Pyrimidin-5-yl	(Methoxycarbonyl)amino	F	H	F	482
181	Pyrimidin-5-yl	(Ehoxycarbonyl)amino	F	H	F	496
182	Pyrimidin-5-yl	(2-Fluorethoxycarbonyl)amino	F	H	F	514
183	Trifluormethyl	(Methoxycarbonyl)amino	F	H	F	472
184	1,1-Difluor-3-hydroxypropyl	CO ₂ Me	F	H	F	483
185	Dimethylaminomethyl	CO ₂ Me	F	H	F	446
186	5-Chlorpyridin-3-yl	CO ₂ Me	F	H	F	500
187	5-fFuorpyridin-3-yl	CO ₂ Me	F	H	F	484

Bsp.	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{7a}	ES MS, M+H ⁺
188	Pyrimidin-5-yl	Dimethylamino	H	H	F	434
189	2-Hydroxypyridin-3-yl	CO ₂ Me	F	H	F	482
190	2-Methoxypyridin-3-yl	CO ₂ Me	F	H	F	496
191	2-Hydroxyphenyl	CO ₂ Me	F	H	F	481
192	Trifluormethyl	[(Methoxycarbonyl)amino]- methyl	F	H	F	486
193	Pyrimidin-5-yl	[(Methoxycarbonyl)amino]- methyl	F	H	F	496
194	Trifluormethyl	{[(Methoxycarbonyl)amino]- carbonyl}amino	F	H	F	515
195	Pyrimidin-5-yl	{[(Methoxycarbonyl)amino]- carbonyl}amino	F	H	F	525
196	2-Oxopropyl	CO ₂ Me	F	H	F	445
197	2-Methoxy-2-oxoethyl	CO ₂ Me	F	H	F	461
198	Pentafluorethyl	CO ₂ Me	F	H	F	507
199	Trifluormethyl	(Methylamino)carbonyl	Cl	H	Cl	488
200	1-Hydroxyethyl	CO ₂ Me	F	H	F	433
201	Trifluormethyl	(Methylamino)carbonyl	F	H	F	456
202	2-Hydroxypropyl	CO ₂ Me	F	H	F	447
203	1-(1-Hydroxyethyl)- vinyl	CO ₂ Me	F	H	F	459

[0115] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 3 wurden durch Verfahren, analog zu den in REFERENZVERFAHREN 2 beschriebenen Verfahren, hergestellt.

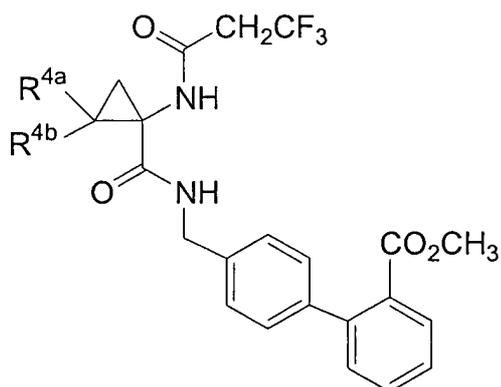
Tabelle 3



Beispiel	R ⁵	R ^{6a}	ES MS, M+H ⁺
204	Isoxazol-5-yl	(Methoxyamino)carbonyl	471
205	Isoxazol-5-yl	(Dimethylamino)carbonyl	469
206	2,2,2-Trifluorethyl	(Dimethylamino)carbonyl	484
207	Isoxazol-5-yl	(Methylamino)carbonyl	455
208	2,2,2-Trifluorethyl	(Methylamino)carbonyl	470
209	2,2,2-Trifluorethyl	(Methoxyamino)carbonyl	486
210	Pyrimidin-5-yl	(Cyclobutyloxy)carbonyl	507
211	Pyrimidin-5-yl	(Isopropylamino)carbonyl	494
212	Pyrimidin-5-yl	(Ethylamino)carbonyl	480
213	Pyrimidin-5-yl	(Isopropoxy)carbonyl	495

[0116] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 4 wurden durch Umwandlung der Verbindung von Beispiel 3 durch den Fachleuten gut bekannte Verfahren hergestellt.

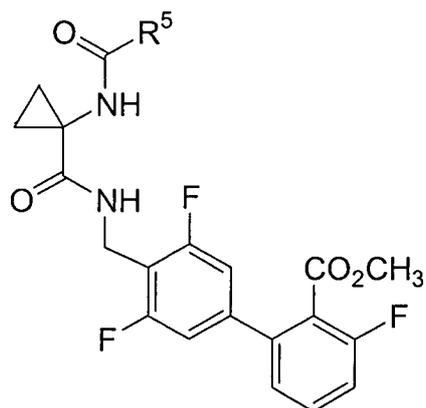
Tabelle 4



Beispiel	R ^{4a} /R ^{4b}	Stereochemie	ES MS, M+H ⁺	Ausgangs- material	Reagenz
214	Hydroxymethyl, H	(±)- <i>cis</i>	465	3	K ₂ CO ₃ / MeOH
215	Chlormethyl, H	(±)- <i>cis</i>	483	217	SOCl ₂
216	CH ₂	(±)	447	217	SOCl ₂
217	[(Methylsulfonyl)oxy]methyl, H	(±)- <i>cis</i>	543	217	MsCl
218	(Methylthio)methyl, H	(±)- <i>cis</i>	495	220	NaSMe
219	(Dimethylamino)methyl, H	(±)- <i>cis</i>	492	220	Me ₂ NH

[0117] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 5 wurden durch Verfahren, analog zu den in REFERENZVERFAHREN 1 beschriebenen Verfahren, hergestellt.

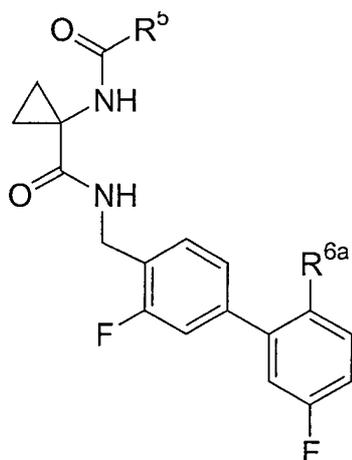
Tabelle 5



Beispiel	R ⁵	ES MS, M+H ⁺
220	Pyrimidin-5-yl	485
221	Trifluormethyl	475

[0118] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 6 wurden durch Verfahren, analog zu den in REFERENZVERFAHREN 1 beschriebenen Verfahren, hergestellt.

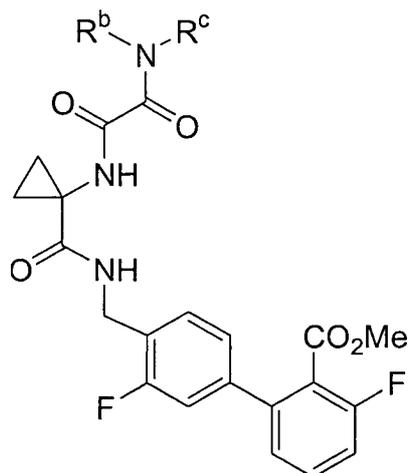
Tabelle 6



Beispiel	R ⁵	R ^{6a}	R ^{6b}	ES MS, M+H ⁺
222	Pyrimidin-5-yl	Formyl	H	437
223	Pyrimidin-5-yl	1-Hydroxyethyl	H	453
224	Trifluormethyl	3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl	H	481
225	Pyrimidin-5-yl	3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl	H	491
226	Trifluormethyl	CO ₂ Me	H	457

[0119] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 7 wurden durch Verfahren, analog zu den in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren, hergestellt.

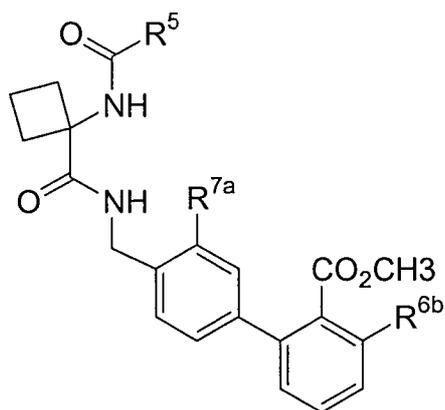
Tabelle 7



Beispiel	R ^b	R ^c	ES MS, M+H ⁺
227	Methyl	H	446
228	Methyl	Methyl	460
229	2-(Dimethylamino)ethyl	H	503
230	2-(Methylsulfonyl)ethyl	H	538
231	Benzyl	H	522
232	2-Phenylethyl	H	536

[0120] Die folgenden Verbindungen in Tabelle 8 wurden durch Verfahren, analog zu den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, hergestellt, wobei im Handel erhältliche 1-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclobutanecarbonsäure anstelle von 1-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino]cyclopropanecarbonsäure verwendet wurde.

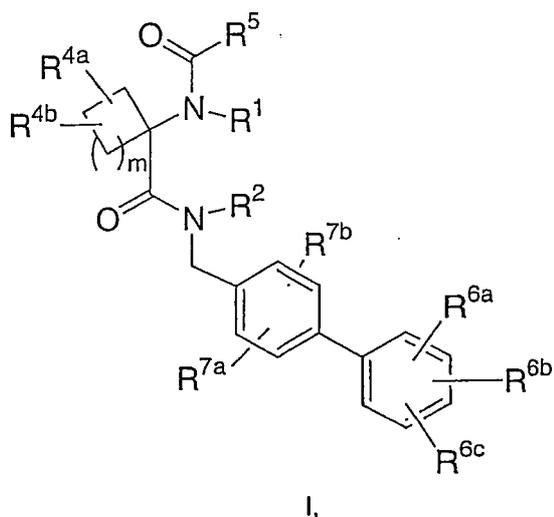
Tabelle 8



Beispiel	R ⁵	R ^{6b}	R ^{7a}	ES MS, M+H ⁺
233	Pyrimidin-5-yl	H	H	445
234	Pyrimidin-5-yl	H	F	463
235	Pyrimidin-5-yl	F	F	481
236	CH ₂ CF ₃	H	H	449

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel I



wobei

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus

(1) Wasserstoff und

(2) C_{1-4} -Alkyl,

R^{4a} und R^{4b} unabhängig ausgewählt sind aus

(1) Wasserstoff,

(2) Halogen und

(3) C_{1-4} -Halogen, OR^a , $OC(O)R^a$, $S(O)_kR^d$, $OS(O)_2R^d$ und NR^1R^2 , oder R^{4a} und R^{4b} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie beide gebunden sind, ein exocyclisches Methylen bilden, das gegebenenfalls mit 1 bis 2 Gruppen, ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Halogenen, und C_{1-4} -Alkyloxy, substituiert ist,

R^5 ausgewählt ist aus

(1) C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , COR^a , SO_2R^d , CO_2R^a , $OC(O)R^a$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bC(O)_2R^a$, $C(O)NR^bR^c$, C_{3-8} -Cycloalkyl,

(2) C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano und Phenyl,

(3) C_{3-6} -Alkynyl,

(4) C_{2-6} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxyethyl,

(5) $(CH_2)_k$ -Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , $C(O)_2R^a$, C_{1-4} -Alkyl und C_{1-3} -Halogenalkyl, wobei Aryl ausgewählt ist aus Phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl und Naphthyl,

(6) $(CH_2)_k$ -Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a , SR^a , C_{1-4} -Alkyl und C_{1-3} -Halogenalkyl, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus (a) einem 5gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem Ring-Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, und gegebenenfalls mit bis zu 3 zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen, wobei der Ring gegebenenfalls benzokondensiert ist, (b) einem 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 bis 3 Ring-Stickstoffatome und N-Oxide davon enthält, wobei der Ring gegebenenfalls benzokondensiert ist, und (c) einem 5- oder 6gliedrigen nichtaromatischen heterocyclischen Ring, ausgewählt aus Tetrahydrofuranyl, 5-Oxotetrahydrofuranyl, 2-Oxo-2H-pyranyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinyl,

(7) $C(O)_2R^a$ und

(8) $C(O)NR^bR^c$,

R^{6a} ausgewählt ist aus

(1) C_{1-8} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, COR^a , CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, OR^a , $OC(O)R^a$, SR^a , SO_2R^d , $S(O)R^d$, NR^bR^c , $NR^bC(O)R^a$, $NR^bSO_2R^d$, $NR^bCO_2R^a$,

(2) C_{3-8} -Cycloalkyl,

(3) C_{2-8} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit CO_2R^a ,

(4) Halogen,

(5) Cyano,

(6) Nitro,

(7) NR^bR^c ,

- (8) $\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,
- (9) $\text{NR}^{\text{b}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$,
- (10) $\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$,
- (11) $\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$,
- (12) $\text{NR}^{\text{b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{d}}$,
- (13) $\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$,
- (14) COR^{a} ,
- (15) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$,
- (16) $\text{C}(\text{O})\text{NHO}\text{R}^{\text{a}}$,
- (17) $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}})\text{R}^{\text{a}}$,
- (18) $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$,
- (19) OR^{a} ,
- (20) $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,
- (21) $\text{S}(\text{O})_{\text{k}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (22) $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ und

(23) gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus, wobei der Heterocyclus ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring mit einem Ring-Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, und gegebenenfalls mit bis zu 3 zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen, 4,5-Dihydrooxazolyl und 4,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazolyl ist, und wobei der Substituent 1 bis 3 Gruppen ist, unabhängig ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, OR^{a} oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,

R^{6b} und R^{6c} unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff und
- (2) einer Gruppe von R^{6a} , mit der Maßgabe, daß nicht mehr als einer der Reste R^{6a} , R^{6b} und R^{6c} ein Heterocyclus ist,

R^{7a} und R^{7b} unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) Halogen,
- (3) Cyano,
- (4) Nitro,
- (5) OR^{a} ,
- (6) $\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$,
- (7) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$,
- (8) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- (9) $\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ und
- (10) $\text{S}(\text{O})_{\text{k}}\text{R}^{\text{d}}$,

R^{a} ausgewählt ist aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- (3) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OH, C_{1-4} -Alkoxy, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- (4) C_{3-6} -Cycloalkyl und
- (5) Pyridyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C_{1-4} -Alkyl,

R^{b} und R^{c} unabhängig ausgewählt sind aus

- (1) Wasserstoff,
- (2) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Amino, Mono- C_{1-4} -alkylamino, Di- C_{1-4} -alkylamino und $\text{SO}_2\text{R}^{\text{d}}$,
- (3) $(\text{CH}_2)_{\text{k}}$ -Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OH, C_{1-4} -Alkyloxy, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, und
- (4) C_{3-6} -Cycloalkyl, oder

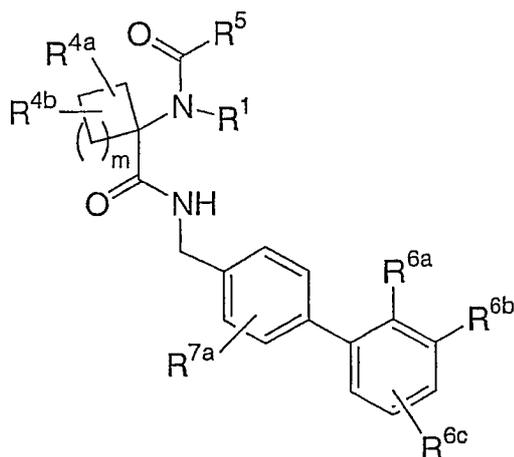
R^{b} und R^{c} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5- oder 6gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, enthält, oder

R^{b} und R^{c} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden, R^{d} ausgewählt ist aus

- (1) C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen,
- (2) C_{1-4} -Alkyloxy und
- (3) Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, OH, C_{1-4} -Alkyloxy, C_{3-6} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, k 0,1 oder 2 ist und m 0 oder 1 ist.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ und R² jeweils Wasserstoff sind.
3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei einer der Reste R^{4a} und R^{4b} Wasserstoff ist und der andere ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen und C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus Halogen, OR^a, OC(O)R^a, S(O)_kR^d, OS(O)₂R^d und NR¹R², oder R^{4a} und R^{4b} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie beide gebunden sind, ein exocyclisches Methylen bilden.
4. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^{4a} und R^{4b} jeweils Wasserstoff sind.
5. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^{4a} Wasserstoff ist und R^{4b} ausgewählt ist aus CH₂-Halogen, CH₂-OR^a, CH₂-OC(O)R^a, CH₂-S(O)_kR^d, CH₂-OS(O)₂R^d und CH₂-NR¹R².
6. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ C₁₋₆-Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a, SR^a, COR^a, SO₂R^d, CO₂R^a, OC(O)R^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^a, C(O)NR^bR^a, C₃₋₈-Cycloalkyl.
7. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl und C₁₋₃-Alkyl, substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy und C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl.
8. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ ausgewählt ist aus C₁₋₃-Alkyl, substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus Chlor, Fluor und Cyano.
9. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ C₃₋₆-Cycloalkyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano und Phenyl.
10. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ (CH₂)_k-Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a, SR^a, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₃-Halogenalkyl, wobei Aryl ausgewählt ist aus Phenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl und Naphthyl.
11. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 2 Gruppen, ausgewählt aus Methyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Nitro und Methoxy.
12. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei (CH₂)_k-Heterocyclus gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a, SR^a, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₃-Halogenalkyl, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus (a) einem 5gliedrigen heteroaromatischen Ring mit einem Ring-Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S, und gegebenenfalls mit bis zu 3 zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen, wobei der Ring gegebenenfalls benzokondensiert ist, und (b) einem 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 bis 3 Ring-Stickstoffatome enthält, wobei der Ring gegebenenfalls benzokondensiert ist.
13. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ (CH₂)_k-Heterocyclus ist, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Nitro, Cyano, OR^a, SR^a, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₃-Halogenalkyl, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus Isoxazolyl, Thienyl, Pyridinyl, Benzothienyl, Furyl, Oxadiazolyl, 1-Oxidopyridinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Thiazolyl, 5-Oxotetrahydrofuranlyl, 2-Oxo-2H-pyranlyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Chinoxalinylyl.
14. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ ausgewählt ist aus Isoxazolyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 C₁₋₄-Alkyl, Thienyl, Pyridinyl, gegebenenfalls substituiert mit Hydroxy oder Halogen, Benzothienyl, Furyl, Tetrahydrofuranlyl, Oxadiazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁₋₄-Alkyl, 1-Oxidopyridinyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁₋₄-Alkyl, Pyrazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁₋₄-Alkyl, Imidazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁₋₄-Alkyl, 1,2,4-Triazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁₋₄-Alkyl, Thiazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁₋₄-Alkyl, 5-Oxotetrahydrofuranlyl, 2-Oxo-2H-pyranlyl, 6-Oxo-1,6-dihydropyridazinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Chinoxalinylyl.
15. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ ausgewählt ist aus Isoxazolyl, gegebenenfalls substituiert mit C₁₋₄-Alkyl, Pyrimidinyl, Pyridinyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen oder C₁₋₄-Alkyl, und N-Oxiden davon.
16. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁵ ausgewählt ist aus C₁₋₃-Alkyl, substituiert mit 1 bis 3 Halogenatomen, 5-Isoxazol und 5-Pyrimidinyl.

17. Eine Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel I(1):



I(1),

wobei m , R^1 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , und R^{7a} wie in Anspruch 1 definiert sind.

18. Eine Verbindung nach Anspruch 17, wobei R^{6a} ausgewählt ist aus (1) CO_2R^a , (2) $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^a$, (3) Cyano, (4) Halogen, (5) OR^a , (6) C_{1-3} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Halogenatomen, oder einer Gruppe, ausgewählt aus CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ und OR^a , (7) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, (8) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, (9) $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ und (10) gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus Oxadiazolyl und Tetrazolyl und wobei der Substituent 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, OR^a oder $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, ist.

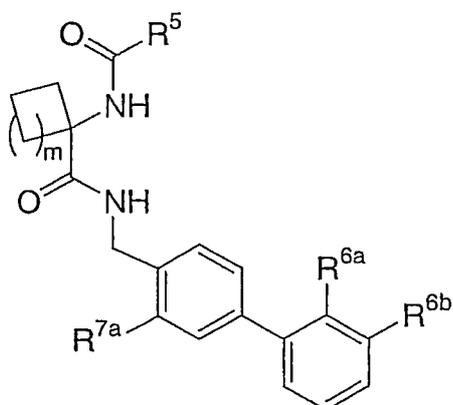
19. Eine Verbindung nach Anspruch 17, wobei R^{6a} ausgewählt ist aus CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^a$, Methyltetrazolyl, Methyloxadiazolyl, $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ und $\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$.

20. Eine Verbindung nach Anspruch 17, wobei R^{6b} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Halogen und CO_2R^a .

21. Eine Verbindung nach Anspruch 17, wobei R^{6b} Wasserstoff, Chlor oder Fluor ist.

22. Eine Verbindung nach Anspruch 17, wobei R^5 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen oder einer Cyanogruppe, C_{3-6} -Cycloalkyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl und Pyridinyl (und dem N-Oxid davon), gegebenenfalls mit Halogen substituiert.

23. Eine Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel I(2):



I(2),

wobei m , R^5 , R^{6a} , R^{6b} und R^{7a} wie in Anspruch 1 definiert sind.

24. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{6b} Wasserstoff oder Halogen ist.

25. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{6b} Wasserstoff ist.

26. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{6b} Fluor oder Chlor ist.

27. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{6a} ausgewählt ist aus (1) CO₂R^a, (2) C(O)NHOR^a, (3) Cyano, (4) Halogen, (5) OR^a, (6) C₁₋₈-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1-5 Halogenatomen oder einer Gruppe, ausgewählt aus CO₂R^a, C(O)NR^bR^c und OR^a, (7) C(O)NR^bR^c, (8) NR^bC(O)NR^bR^c, (9) NR^bC(O)OR^a und (10) gegebenenfalls substituiertem Heterocyclus, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus Oxadiazolyl und Tetrazolyl und wobei der Substituent 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen, OR^a oder OC(O)R^a, ist.

28. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{6a} ausgewählt ist aus CO₂R^a, C(O)NHOR^a, Methyltetrazolyl, Methyloxadiazolyl, NR^bC(O)NR^bR^c und NR^bC(O)OR^a.

29. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{6a} ausgewählt ist aus CO₂R^a, Methyltetrazolyl und Methyloxadiazolyl.

30. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei in einer anderen Ausführungsform R^{7a} Wasserstoff oder Halogen ist.

31. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{7a} Wasserstoff ist.

32. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R^{7a} Fluor ist.

33. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei R⁵ ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen oder einer Cyanogruppe, C₃₋₆-Cycloalkyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl und Pyridinyl (und dem N-Oxid davon), gegebenenfalls mit Halogen substituiert.

34. Eine Verbindung nach Anspruch 23, wobei m 0 oder 1 ist, R^{6a} 2-Methyl-2H-tetrazol-5-yl, 3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, CO₂R^a oder C(O)NHOR^a ist, wobei R^a C₁₋₄-Alkyl ist, R^{6b} Wasserstoff, Fluor oder Chlor ist, R⁵ ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1 bis 5 Halogenatomen oder einer Cyanogruppe, C₃₋₆-Cycloalkyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl und Pyridinyl (und dem N-Oxid davon), gegebenenfalls substituiert mit Halogen oder Trifluormethyl, und R^{7a} Wasserstoff oder Fluor ist.

35. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 34 und pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthält.

36. Die Verwendung einer Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 34 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Schmerz und Entzündung.

37. Die Verwendung gemäß Anspruch 36, wobei das Medikament zur Behandlung von Osteoarthritis, repetitivem Bewegungsschmerz, Zahnschmerz, Krebschmerz, Myofaszienschmerz, Muskelverletzungsschmerz, Fibromyalgieschmerz, perioperativem Schmerz oder zur Behandlung oder Prävention von Entzündungsschmerz, der hervorgerufen wird durch chronische obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, entzündliche Darmerkrankung, Rhinitis, Pankreatitis, Zystitis (interstitielle Zystitis), Uveitis, entzündliche Hauterkrankungen, rheumatoide Arthritis, Ödeme, die aus Traumata resultieren, welche mit Verbrennungen, Zerrungen oder Fraktur verbunden sind, postoperativen Eingriff, Osteoarthritis, rheumatische Erkrankung, Tenosynovitis, Gicht, oder zur Behandlung oder Prävention von Schmerz, der mit Angina, Menstruation oder Krebs verbunden ist, oder Schmerz, der hervorgerufen wird durch Pneumokoniose, einschließlich Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Ptilose, Siderose, Silikose, Tabakose, Byssinose, Atemnotsyndrom beim Erwachsenen, Bronchitis, allergische Rhinitis, vasomotorische Rhinitis, Lebererkrankung, multiple Sklerose, Atherosklerose, Alzheimer-Krankheit, septischen Schock, Hirnödem, Kopfschmerz, Migräne, Closed-Head-Trauma, Colon irritable oder Nephritis.

38. Die Verwendung einer Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 34 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von diabetischer Vasculopathie, Postkapillarwiderstand, diabetischen Symptomen, die verbunden sind mit Insulinitis, Psoriasis, Ekzem, Spasmen des Gastrointestinaltrakts oder Uterus, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Pankreatitis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen