



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 15 394 T2 2006.10.19**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 259 485 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 15 394.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/06255**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 918 257.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/064643**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **07.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.11.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **30.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.10.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 213/75 (2006.01)**

**C07D 401/12 (2006.01)**

**A61K 31/44 (2006.01)**

**A61P 7/02 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**185746 P 29.02.2000 US**

**663420 15.09.2000 US**

(73) Patentinhaber:

**Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge,  
Mass., US**

(74) Vertreter:

**Hofstetter, Schurack & Skora, 81541 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ZHU, Bing-Yan, Belmont, US; ZHANG, Penglie,  
Foster City, US; WANG, Lingyan, East Brunswick,  
US; HUANG, Wenrong, Cupertino, US; GOLDMAN,  
Erick, San Francisco, US; LI, Wenhao, South San  
Francisco, US; ZUCKETT, Jingmei, Glendale, US;  
SONG, Yonghong, Foster City, US;  
SCARBOROUGH, Robert, Half Moon Bay, US**

(54) Bezeichnung: **BENZAMIDE UND ÄHNLICHE INHIBITOREN VOM FAKTOR XA**

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**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen, die leistungsfähige und hochselektive Inhibitoren des isolierten Faktors Xa sind, oder wenn sie im Prothrombinasekomplex zusammengesetzt sind. Diese Verbindungen zeigen Selektivität für den Faktor Xa gegenüber anderen Proteasen der Gerinnung (z.B. Thrombin, fVIIa, fIXa) oder der fibrinolytischen Kaskade (z.B. Plasminogenaktivatoren, Plasmin). In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung neue Monoamidino enthaltende Verbindungen, ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und pharmazeutisch verträgliche Zusammensetzungen davon, die als leistungsstarke und spezifische Inhibitoren der Blutgerinnung bei Säugern nützlich sind. In noch einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Verfahren zur Verwendung dieser Inhibitoren als therapeutische Mittel für Krankheitszustände bei Säugern, die durch Gerinnungsstörungen gekennzeichnet sind.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Die Hämostase, die Kontrolle von Bluten, geschieht durch chirurgische Mittel oder durch die physiologischen Eigenschaften der Gefäßverengung und Gerinnung. Diese Erfindung betrifft insbesondere die Blutgerinnung und Weisen, in denen sie das Aufrechterhalten der Integrität des Säugerkreislaufs nach einer Verletzung, Entzündung, Krankheit, eines angeborenen Defekts, einer Funktionsstörung oder einer anderen Unterbrechung unterstützt. Obwohl Blutplättchen und Blutgerinnung beide an der Thrombenbildung beteiligt sind, sind bestimmte Komponenten der Gerinnungskaskade hauptsächlich für die Verstärkung oder Beschleunigung der Prozesse, die an der Blutplättchenklumpung und Fibrinablagerung beteiligt sind, verantwortlich.

**[0003]** Thrombin ist ein Schlüsselenzym bei der Gerinnungskaskade sowie bei der Hämostase. Thrombin spielt eine zentrale Rolle bei der Thrombose durch seine Fähigkeit, die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin zu katalysieren, und durch seine leistungsstarke Blutplättchenaktivierungsaktivität. Die direkte oder indirekte Inhibierung der Thrombinaktivität war das Zentrum einer Vielzahl von jüngeren Gerinnungshemmungsstrategien, wie von Claeson, G., "Synthetic Peptides and Peptidomimetics as Substrates and Inhibitors of Thrombin and Other Proteases in Blood Coagulation System", *Blood Coag. Fibrinol.*, 5, 411-436 (1994), überprüft. Verschiedene Klassen von gerinnungshemmenden Mitteln, die derzeit in der Klinik verwendet werden, wirken sich direkt oder indirekt auf Thrombin aus (d.h. Heparine, Heparine mit niedrigem Molekulargewicht, heparinartige Verbindungen und Coumarine).

**[0004]** Ein Prothrombinase-Komplex, einschließlich des Faktors Xa (eine Serinprotease, die aktivierte Form ihrer Faktor-X-Vorstufe und ein Mitglied der Kalziumionen bindenden, Gammacarboxyglutamyl (Gla) enthaltenden, von Vitamin K abhängigen Blutgerinnungs-Glycoproteinfamilie), wandelt das Zymogenprothrombin in das aktive, die Gerinnung fördernde Thrombin um. Im Gegensatz zu Thrombin, das auf eine Vielzahl von Proteinsubstraten sowie an einem spezifischen Rezeptor einwirkt, scheint der Faktor Xa ein einziges physiologisches Substrat zu haben, nämlich Prothrombin. Da ein Molekül des Faktors Xa bis zu 138 Thrombinmoleküle erzeugen kann (Elodi et al., *Thromb. Res.* 15, 617-619 (1979)), kann die direkte Inhibierung des Faktors Xa als Weise zum indirekten Inhibieren der Bildung von Thrombin eine effiziente Gerinnungshemmungsstrategie sein. Daher wurde vorgeschlagen, daß Verbindungen, die den Faktor Xa selektiv inhibieren, als In-Vitro-Diagnosemittel oder für die therapeutische Verabreichung bei bestimmten Thrombosestörungen nützlich sein können, siehe z.B. WO 94/13693.

**[0005]** Von Polypeptiden, die von blutsaugenden Organismen abgeleitet sind, wurde berichtet, die sehr leistungsstarke und spezifische Inhibitoren des Faktors Xa sind. Das Patent der Vereinigten Staaten 4 588 587 beschreibt die gerinnungshemmende Aktivität im Speichel des mexikanischen Blutegels *Haementeria officinalis*. Es wurde von Nutt, E. et al., "The Amino Acid Sequence of Antistasin, a Potent Inhibitor of Factor Xa Reveals a Repeated Internal Structure", *J. Biol. Chem.*, 263, 10162-10167 (1988), gezeigt, daß eine Hauptkomponente dieses Speichels der Polypeptidfaktor-Xa-Inhibitor, Antistasin (ATS) ist. Ein weiterer potenter und hochspezifischer Inhibitor des Faktors Xa, der gerinnungshemmendes Peptid der Zecke (TAP) genannt wird, wurde aus dem ganzen Blutextrakt der weichen Zecke *Ornithodoros moubata* isoliert, wie von Waxman, L., et al., "Tick Anticoagulant Peptide (TAP) is a Novel Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa", *Science*, 248, 593-596 (1990), berichtet.

**[0006]** Inhibierende Verbindungen des Faktors Xa, die keine großen Inhibitoren vom Polypeptidtyp sind, wurden auch berichtet, einschließlich: Tidwell, R.R. et al., "Strategies for Anticoagulation With the Synthetic Protease Inhibitors. Xa Inhibitors Versus Thrombin Inhibitors", *Throm. Res.*, 19, 339-349 (1980); Turner, A.D. et

al., "p-Amidino Esters as Irreversible Inhibitors of Factor IXa and Xa and Thrombin", *Biochemistry*, 25, 4929-4935 (1986); Hitomi, Y. et al., "Inhibitory Effect of New Synthetic Protease Inhibitor (FUT-175) on the Coagulation System", *Haemostasis*, 15, 164-168 (1985); Sturzebecher, J. et al., "Synthetic Inhibitors of Bovine Factor Xa and Thrombin. Comparison of Their Anticoagulant Efficiency", *Thromb. Res.*, 54, 245-252 (1989); Kam, C.M. et al., "Mechanism Based Isocoumarin Inhibitors for Trypsin and Blood Coagulation Serine Proteases: New Anticoagulants", *Biochemistry*, 27, 2547-2557 (1988); Hauptmann, J. et al., "Comparison of the Anticoagulant and Antithrombotic Effects of Synthetic Thrombin and Factor Xa Inhibitors", *Thromb. Haemost.*, 63, 220-223 (1990); und dergleichen.

**[0007]** Andere haben von Inhibitoren des Faktors Xa berichtet, die organische Verbindungen mit kleinem Molekül sind, wie z.B. Stickstoff enthaltende heterocyclische Verbindungen, die Amidinosubstituentengruppen aufweisen, wobei zwei funktionale Gruppen der Verbindungen an den Faktor Xa an zwei seiner aktiven Stellen binden können. WO 98/28269 beschreibt beispielsweise Pyrazolverbindungen mit einer endständigen C(=NH)-NH<sub>2</sub>-Gruppe; WO 97/21437 beschreibt Benzimidazolverbindungen, die mit einem basischen Rest substituiert sind, die mit einer Naphthylgruppe über eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, -C(=O)- oder -S(=O)<sub>2</sub>-Brückengruppe verbunden sind; WO 99/10316 beschreibt Verbindungen mit einer 4-Phenyl-N-alkylamidino-piperidin- und 4-Phenoxy-N-alkylamidino-piperidin-Gruppe, die mit einer 3-Amidinophenylgruppe über eine Carboxamidalkylenamino-Brücke verbunden sind; und EP 798295 beschreibt Verbindungen mit einer 4-Phenoxy-N-alkylamidino-piperidin-Gruppe, die mit einer Amidinonaphthylgruppe über eine substituierte oder unsubstituierte Sulfonamid- oder Carboxamid-Brückengruppe verbunden ist.

**[0008]** Es existiert ein Bedarf für wirksame therapeutische Mittel für die Regulierung der Hämostase und für die Verhinderung und Behandlung der Thrombenbildung und anderer pathologischer Prozesse im Gefäßsystem, die durch Thrombin induziert werden, wie z.B. Restenose und Entzündung. Insbesondere besteht weiterhin ein Bedarf für Verbindungen, die den Faktor Xa oder seine Vorstufen selektiv inhibieren. Verbindungen, die andere Kombinationen von Brückengruppen und funktionalen Gruppen als vorher entdeckte Verbindungen aufweisen, sind erforderlich, insbesondere Verbindungen, die selektiv oder bevorzugt an den Faktor Xa binden. Verbindungen mit einem höheren Grad an Bindung an den Faktor Xa als an Thrombin sind erwünscht, insbesondere diejenigen Verbindungen mit guter Bioverfügbarkeit und/oder Löslichkeit.

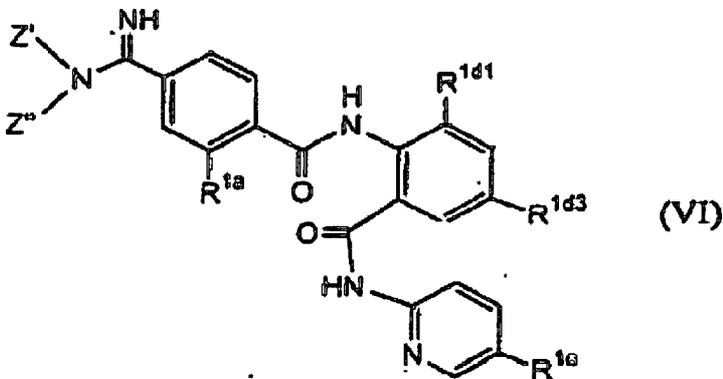
#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0009]** Wie vorstehend erörtert, wurden eine Anzahl von spezifischen Nicht-Peptid-Inhibitoren des Faktors Xa entweder in der wissenschaftlichen oder in der Patentliteratur beschrieben (Zhu und Scarborough, *Ann. Rep. Med. Chem.* 35:83-102 (2000)). Die meisten dieser Verbindungen beruhen auf der Wechselwirkung von P1- und P4-Elementen der Inhibitorverbindungen mit den S1- und S4-Teilbindungsorten am Enzym des Faktors Xa. Im allgemeinen wurde beschrieben, daß P1-Elemente eine stark geladene Benzamidinfunktionalität verwenden, um mit der S1-Tasche am Enzym des Faktors Xa in Wechselwirkung zu treten. Ferner ist die Substitution an den Benzamidinstickstoffen entweder durch Alkylierung oder Zyklisierung (cyclische Amidine) dieser vorher beschriebenen Inhibitoren für ihre Wechselwirkung mit dem Enzym an der S1-Tasche schädlich. In der vorliegenden Anmeldung wird eine neue Reihe von Inhibitoren des Faktors Xa, die kein mit S1 in Wechselwirkung tretendes Benzamidin verwenden, sondern eine neutrale P1-Spezies verwenden, beschrieben. Außerdem verwenden die Verbindungen auch ein substituiertes Benzamidin oder ein cyclisches Amidin als P4-Element, die jeweils mit dem S4-Teilbindungsort des Enzyms des Faktors Xa in Wechselwirkung treten können. Überraschenderweise weisen die Inhibitoren dieser Erfindung mit modifizierten Amidinelementen nicht nur eine hohe Leistungsfähigkeit *in vitro* auf, sondern weisen auch ausgezeichnete pharmakologische und pharmazeutische Eigenschaften *in vivo* auf. Diese sind Ergebnisse, die für solche Strukturen nicht vorhergesagt worden wären.

**[0010]** Folglich betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen, die den Faktor Xa inhibieren, ihre pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate und pharmazeutisch verträgliche Zusammensetzungen davon, die spezielle biologische Eigenschaften aufweisen und als leistungsstarke und spezifische Inhibitoren der Blutgerinnung bei Säugern nützlich sind. In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Verfahren zur Verwendung dieser Inhibitoren als Diagnosereagenzien oder als therapeutische Mittel für Krankheitszustände bei Säugern, die durch unerwünschte Thrombose gekennzeichnet sind, oder die Gerinnungsstörungen aufweisen, wie z.B. bei der Behandlung oder Verhinderung irgendeines durch Thrombose vermittelten akuten Herzkranz- oder Gehirngefäßsyndroms, irgendeines Thrombosesyndroms, das im Venensystem auftritt, irgendeiner Koagulopathie und irgendwelchen Thrombosekomplikationen, die mit dem extrakorporalen Kreislauf oder einer Instrumentenausrüstung verbunden sind, und für die Inhibierung der Gerinnung in biologischen Proben.

**[0011]** In bestimmten Ausführungsbeispielen betrifft diese Erfindung neue Verbindungen, die leistungsstarke und hochselektive Inhibitoren des isolierten Faktors Xa sind, wenn sie im Prothrombinasekomplex zusammengesetzt sind. Diese Verbindungen zeigen Selektivität für den Faktor Xa gegenüber anderen Proteasen der Gerinnungskaskade (z.B. Thrombin usw.) oder der fibrinolytischen Kaskade und sind als Diagnosereagenzien sowie als Antithrombosemittel nützlich.

**[0012]** In einem Ausführungsbeispiel betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung gemäß der Formel (VI):



wobei:

Z' und Z'' jeweils unabhängig ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind, das gegebenenfalls mit einer Hydroxyl-, Carbonsäure- oder Carbonsäureestergruppe substituiert ist;

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl, und Br ausgewählt ist;

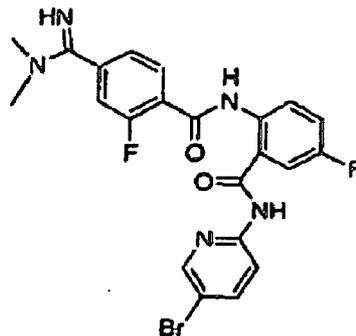
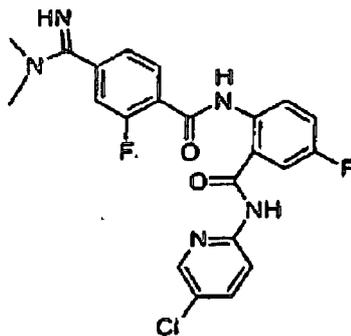
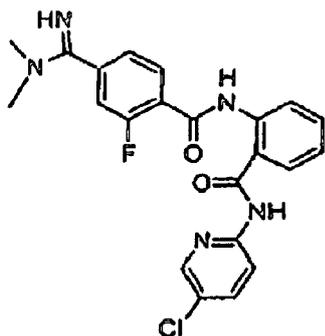
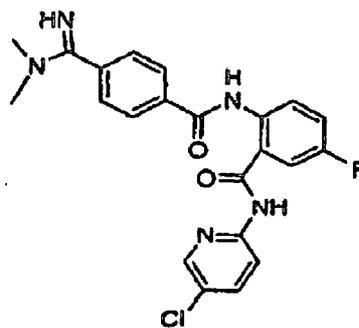
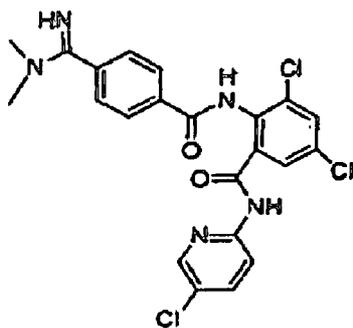
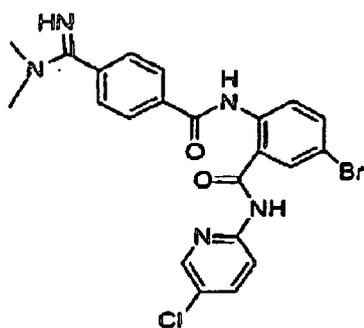
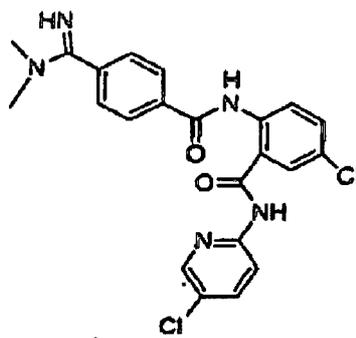
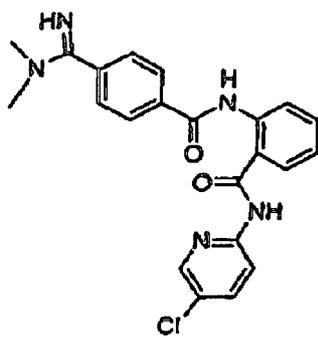
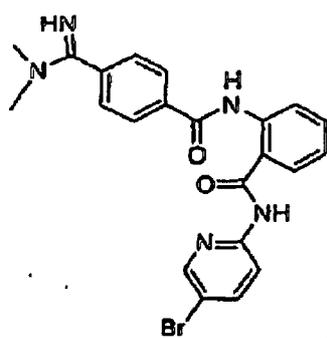
R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d3</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe von H, -Cl, -F, -Br, -OH und -OMe ausgewählt ist;

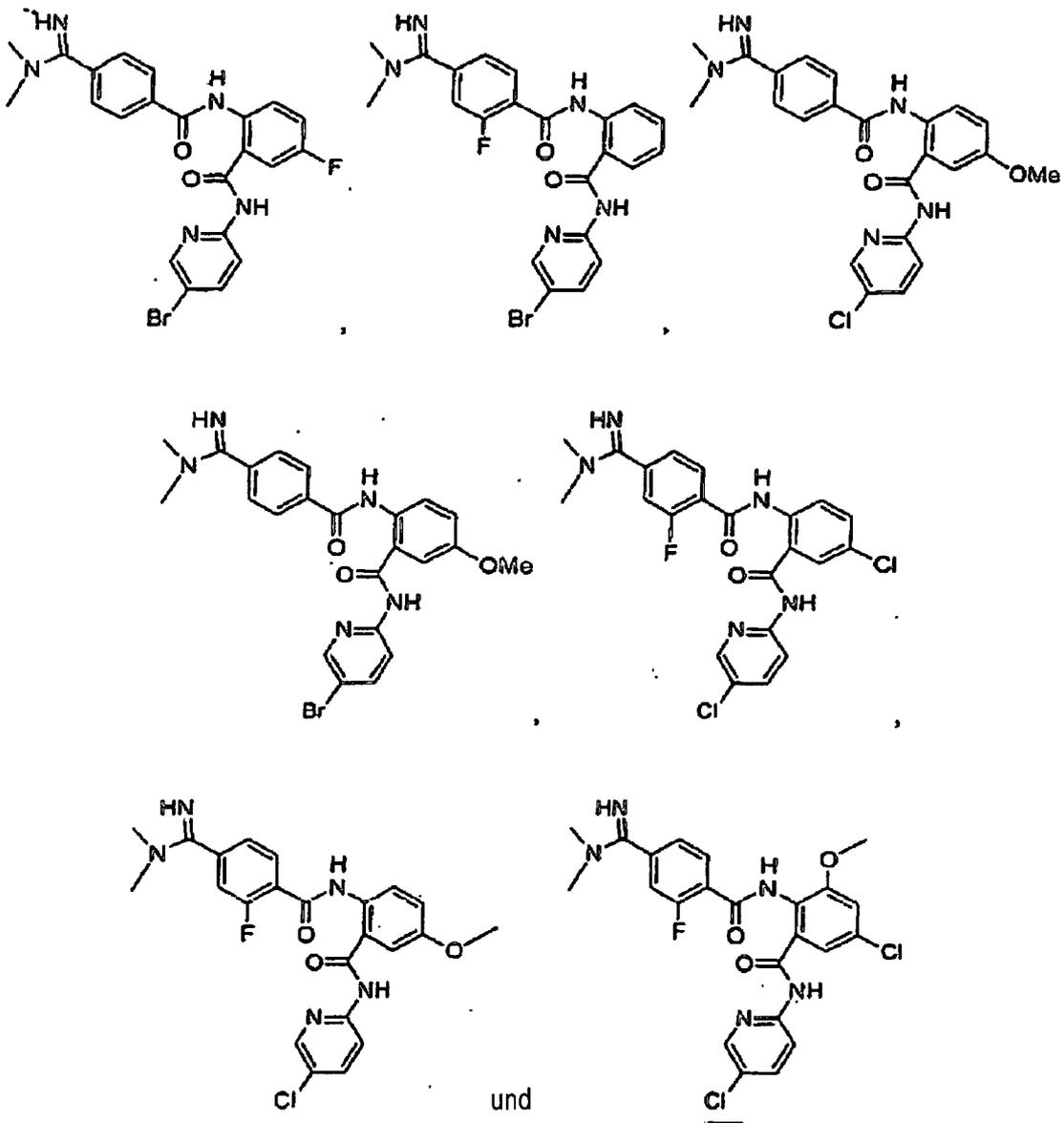
R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

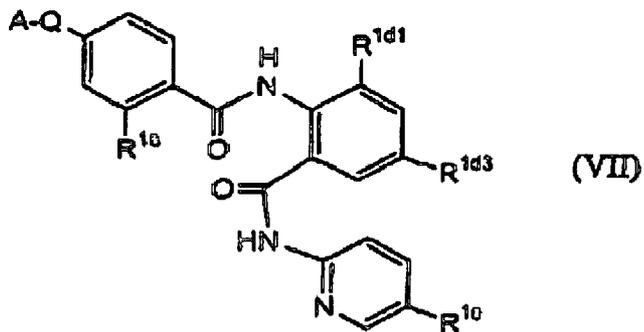
**[0013]** Vorzugsweise ist Z' -Me ist und Z'' ist -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H oder -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0014]** Bevorzugte Verbindungen des ersten Ausführungsbeispiels der vorliegenden Erfindung umfassen:



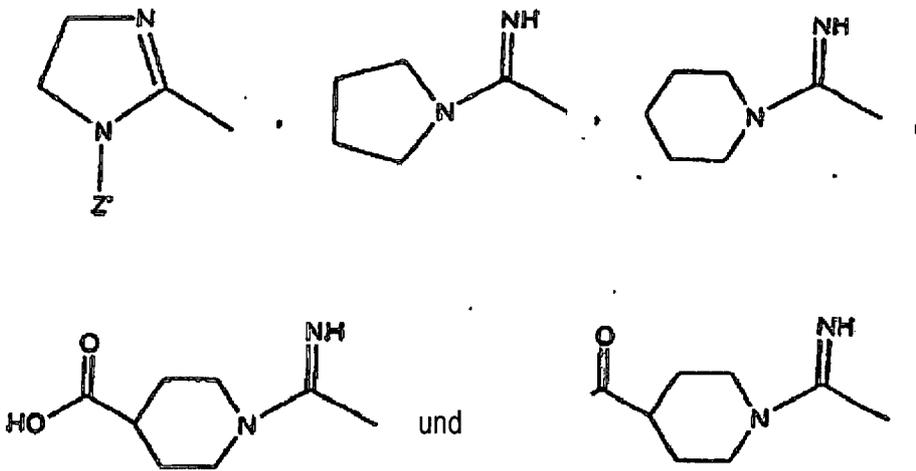


[0015] In einem weiteren Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung gemäß der Formel (VII) bereitgestellt:



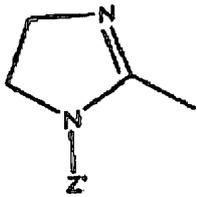
wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist:



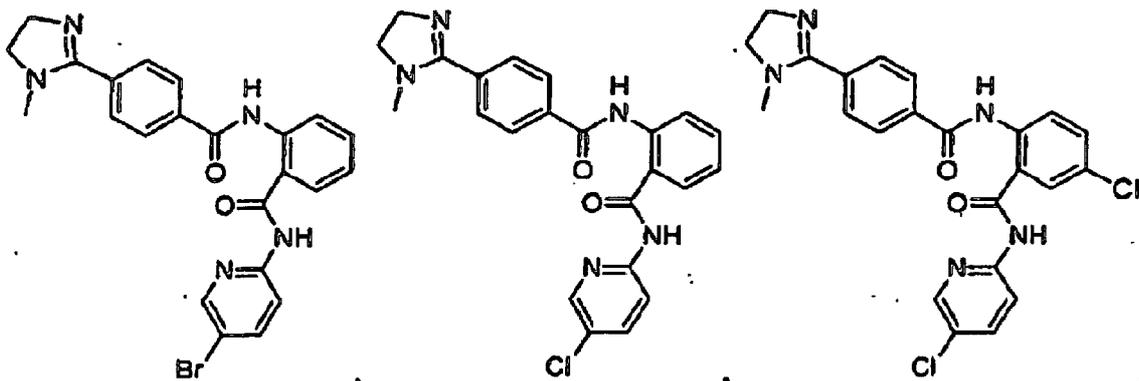
wobei Z' ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist, das gegebenenfalls mit einer Hydroxyl-, einer Carbonsäure oder einer Carbonsäureestergruppe substituiert ist;  
 R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl, und Br ausgewählt ist;  
 R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d3</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe von H, -Cl, -F, -Br, -OH und -OMe ausgewählt ist;  
 R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist;  
 und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

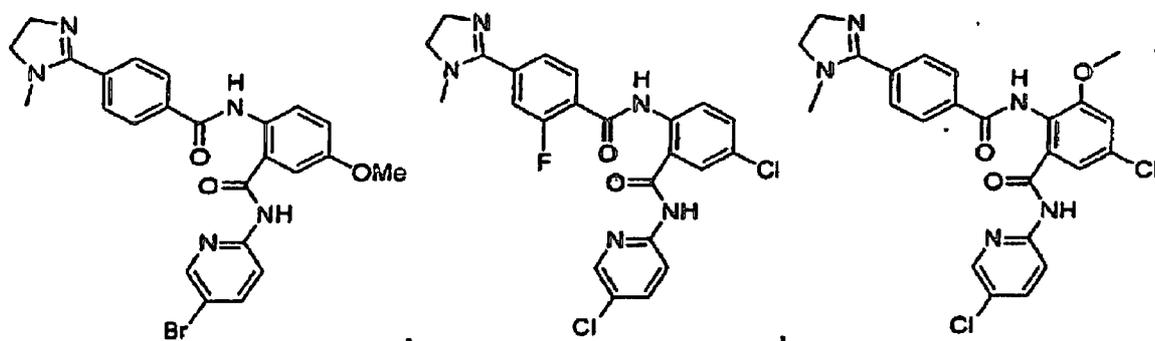
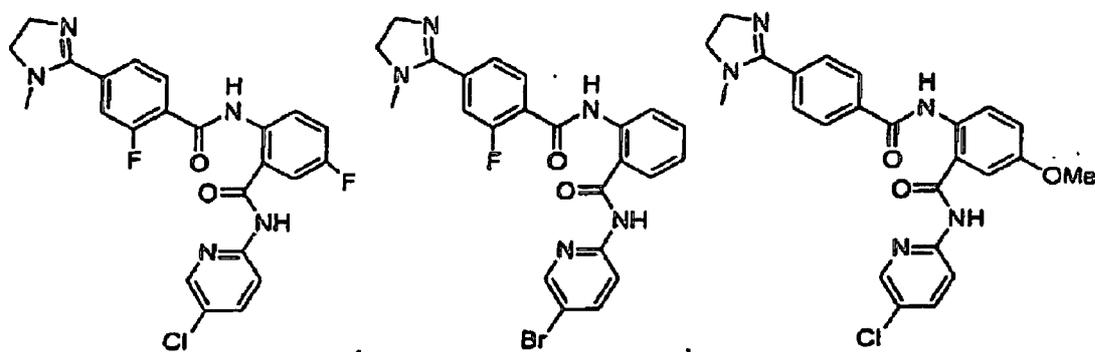
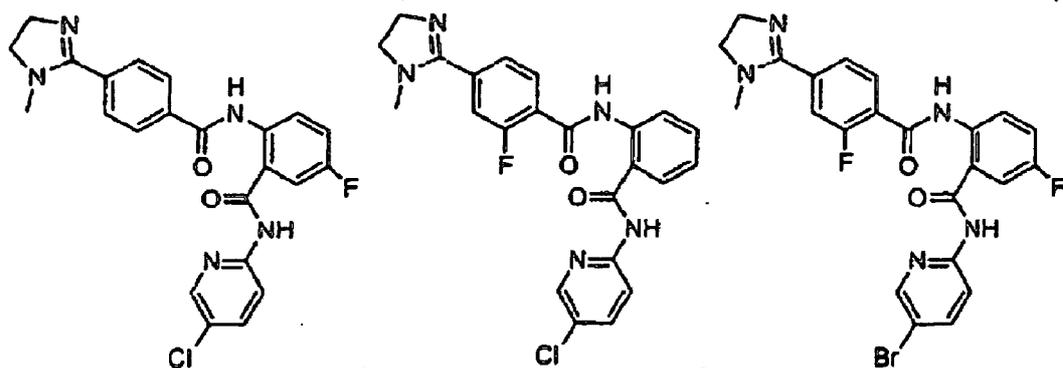
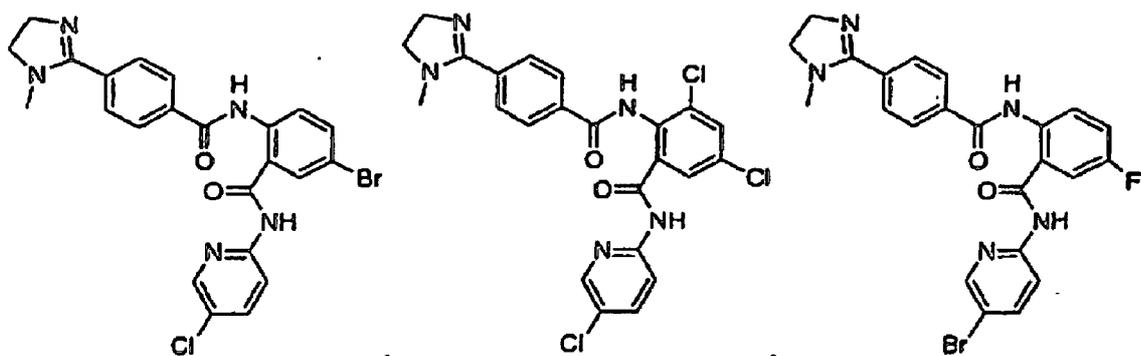
[0016] Vorzugsweise ist A-Q:

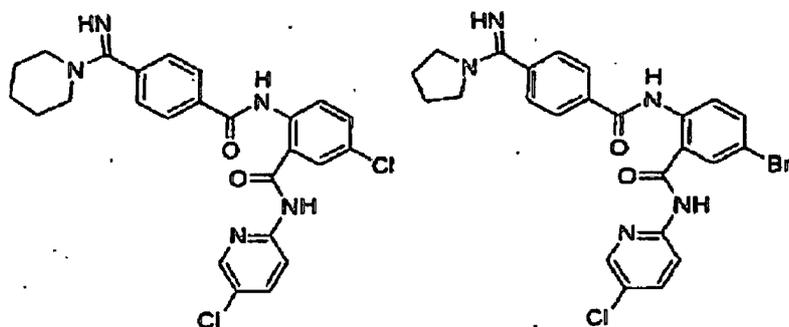
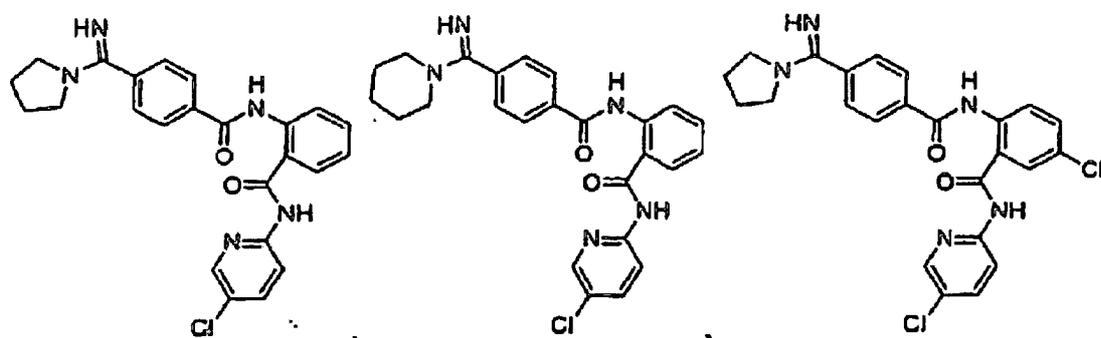
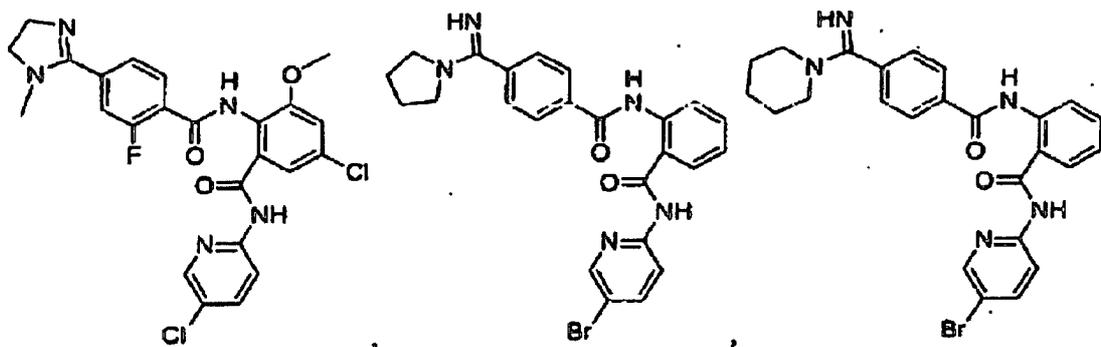


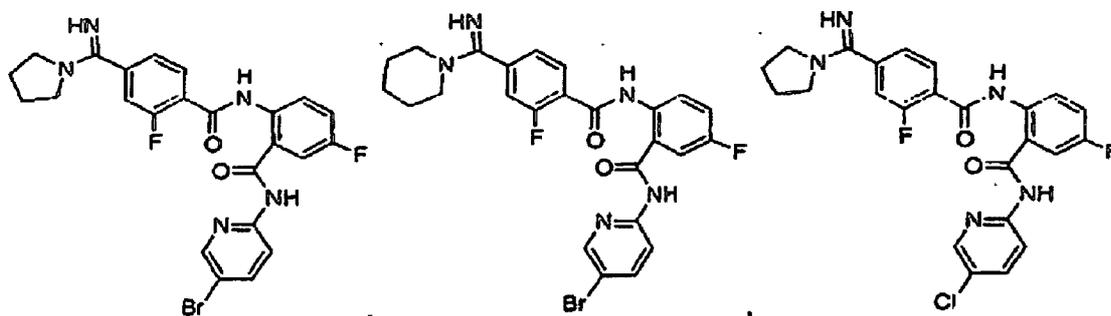
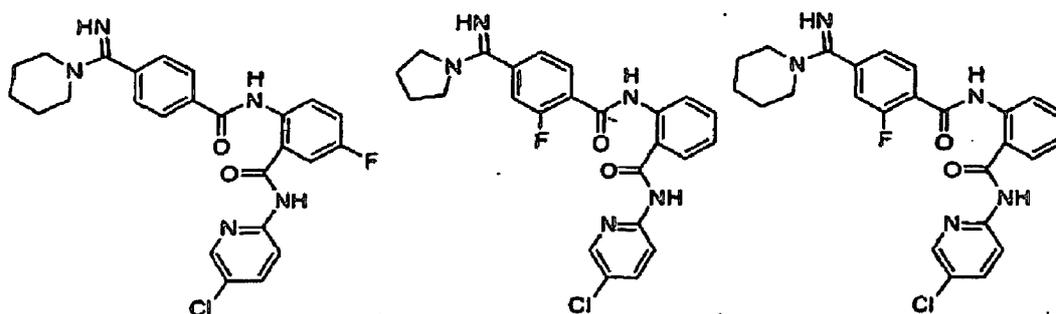
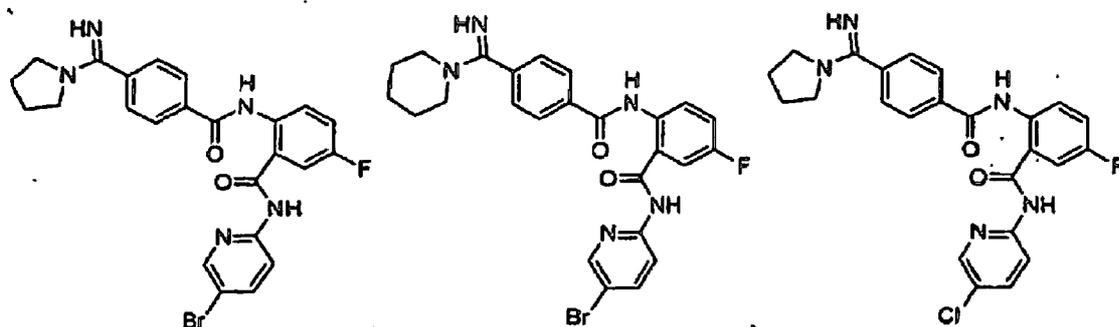
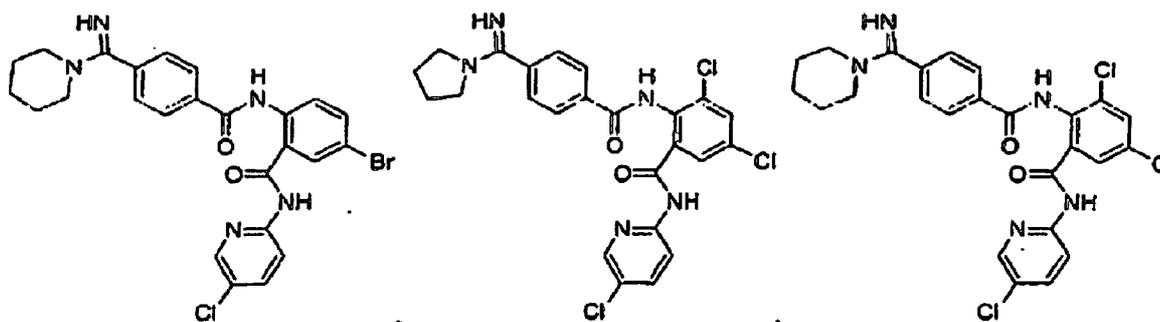
und Z' ist -Me, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H oder -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

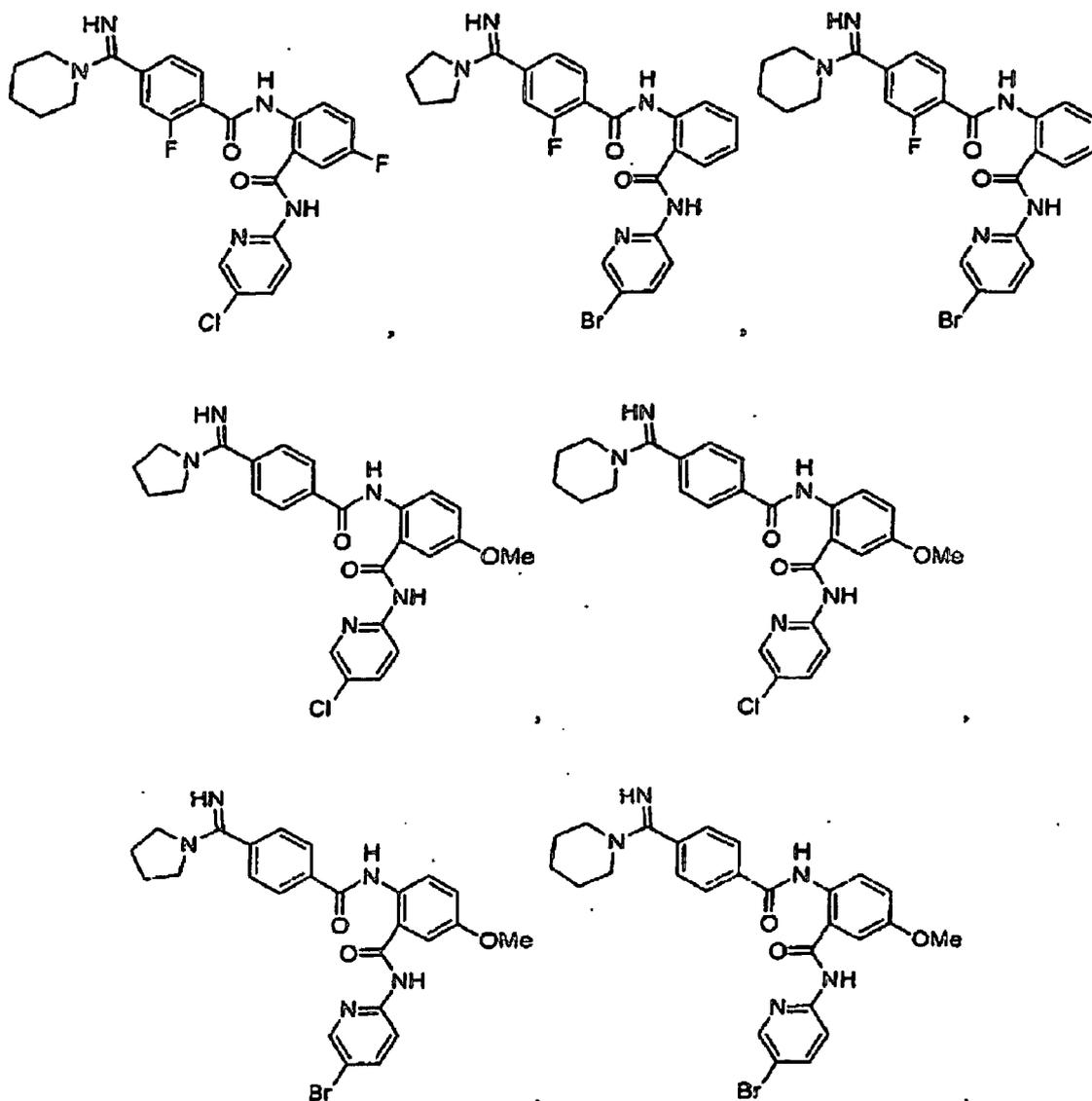
[0017] Bevorzugte Verbindungen des zweiten Ausführungsbeispiels umfassen:











**[0018]** In bestimmten Aspekten dieser Erfindung werden Verbindungen bereitgestellt, die als Diagnosereagenzien nützlich sind. In einem weiteren Aspekt umfaßt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen mit einer pharmazeutisch wirksamen Menge der Verbindungen dieser Erfindung und einen pharmazeutisch verträglichen Träger. In noch einem weiteren Aspekt umfaßt die vorliegende Erfindung Verfahren, umfassend die Verwendung der obigen Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen zum Verhindern oder Behandeln von Krankheitszuständen, die durch unerwünschte Thrombose oder Störungen des Blutgerinnungsprozesses gekennzeichnet sind, bei Säugern oder für die Verhinderung der Gerinnung in gelagerten Blutprodukten und -proben. Wahlweise umfassen die Verfahren dieser Erfindung die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Kombination mit einem zusätzlichen therapeutischen Mittel wie z.B. einem Antithrombose- und/oder thrombolytischen Mittel und/oder einem gerinnungshemmenden Mittel.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

#### Definitionen

**[0019]** Gemäß der vorliegenden Erfindung und wie hierin verwendet, sind die folgenden Begriffe mit den folgenden Bedeutungen definiert, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben.

**[0020]** Der Begriff "Alkenyl" bezieht sich auf einen dreiwertigen, geradkettigen oder verzweigt-kettigen, ungesättigten aliphatischen Rest. Der Begriff "Alkynyl" (oder "Alkynyl") bezieht sich auf einen gerad- oder verzweigt-kettigen aliphatischen Rest, der mindestens zwei Kohlenstoffatome umfaßt, die durch eine Dreifachbindung gebunden sind. Wenn keine Anzahl von Kohlenstoffatomen angegeben ist, beziehen sich Alkenyl und Alkynyl jeweils auf Reste mit 2–12 Kohlenstoffatomen.

**[0021]** Der Begriff "Alkyl" bezieht sich auf gesättigte aliphatische Gruppen mit geradkettigen, verzweigt-kettigen und cyclischen Gruppen mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen oder, wenn keine Anzahl angegeben ist, mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen. Der Begriff "Cycloalkyl", wie hierin verwendet, bezieht sich auf einen mono-, bi- oder tricyclischen aliphatischen Ring mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen.

**[0022]** Wie hierin verwendet, sollen die Begriffe "carbocyclische Ringstruktur" und "carbocyclische mono-, bi- oder tricyclische C<sub>3-6</sub>-Ringstruktur" oder dergleichen jeweils stabile Ringstrukturen mit nur Kohlenstoffatomen als Ringatomen bedeuten, wobei die Ringstruktur ein substituiertes oder unsubstituiertes Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht: einem stabilen monocyclischen Ring, der ein aromatischer Ring ("Aryl") mit sechs Ringatomen ist; einem stabilen monocyclischen nicht-aromatischen Ring mit 3 bis 7 Ringatomen im Ring; einer stabilen bicyclischen Ringstruktur mit insgesamt 7 bis 12 Ringatomen in den zwei Ringen, wobei die bicyclische Ringstruktur aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ringstrukturen, in denen beide der Ringe aromatisch sind, Ringstrukturen, in denen einer der Ringe aromatisch ist, und Ringstrukturen, in denen beide der Ringe nicht-aromatisch sind, besteht; und einer stabilen tricyclischen Ringstruktur mit insgesamt 10 bis 16 Atomen in den drei Ringen, wobei die tricyclische Ringstruktur aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht: Ringstrukturen, in denen drei der Ringe aromatisch sind, Ringstrukturen, in denen zwei der Ringe aromatisch sind, und Ringstrukturen, in denen drei der Ringe nicht-aromatisch sind. In jedem Fall können die nicht-aromatischen Ringe, wenn sie in der monocyclischen, bicyclischen oder tricyclischen Ringstruktur vorliegen, unabhängig gesättigt, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein. Beispiele von solchen carbocyclischen Ringstrukturen umfassen, sind jedoch nicht begrenzt auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Adamantyl, Cyclooctyl, [3.3.0]Bicyclooctan, [4.3.0]Bicyclononan, [4.4.0]Bicyclodecan (Decalin), [2.2.2]Bicyclooctan, Fluorenyl, Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Adamantyl oder Tetrahydronaphthyl (Tetralin). Die hierin beschriebenen Ringstrukturen können überdies an ein oder mehrere angegebene Seitengruppen über irgendein Kohlenstoffatom gebunden sein, was zu einer stabilen Struktur führt. Der Begriff "substituiert", wie in Verbindung mit carbocyclischen Ringstrukturen verwendet, bedeutet, daß Wasserstoffatome, die an die Ringkohlenstoffatome der hierin beschriebenen Ringstrukturen gebunden sind, mit einem oder mehreren der Substituenten substituiert sein können, die für diese Struktur angegeben sind, wenn (eine) solche Substitutionen) zu einer stabilen Verbindung führen würden.

**[0023]** Der Begriff "Aryl", der im Begriff "carbocyclische Ringstruktur" enthalten ist, bezieht sich auf einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Ring, der mit ein, zwei oder drei Substituenten substituiert ist, die aus Niederalkoxy, Niederalkyl, Niederalkylamino, Hydroxy, Halogen, Cyano, Hydroxyl, Mercapto, Nitro, Thioalkoxy, Carboxaldehyd, Carboxyl, Carboalkoxy und Carboxamid ausgewählt sind, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf carbocyclische Aryl-, heterocyclische Aryl- und Biarylgruppen und dergleichen, die alle wahlweise substituiert sein können. Bevorzugte Arylgruppen umfassen Phenyl, Halophenyl, Niederalkylphenyl, Naphthyl, Biphenyl, Phenanthrenyl und Naphthacenyl.

**[0024]** Der Begriff "Arylalkyl", der innerhalb des Begriffs "carbocyclisches Aryl" enthalten ist, bezieht sich auf eine, zwei oder drei Arylgruppen mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen, die an eine Alkylgruppe mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen angehängt ist. Geeignete Arylalkylgruppen umfassen, sind jedoch nicht begrenzt auf Benzyl, Picolyl, Naphthylmethyl, Phenethyl, Benzyhydril, Trityl und dergleichen, die alle wahlweise substituiert sein können.

**[0025]** Wie hierin verwendet, soll der Begriff "heterocyclischer Ring" oder "heterocyclisches Ringsystem" ein substituiertes oder unsubstituiertes Element bedeuten, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem stabilen monocyclischen Ring mit 5-7 Elementen im Ring selbst und mit 1 bis 4 Heteroringatomen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht; einer stabilen bicyclischen Ringstruktur mit insgesamt 7 bis 12 Atomen in den zwei Ringen, wobei mindestens einer der zwei Ringe 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die aus N, O und S ausgewählt sind, einschließlich bicyclischer Ringstrukturen, in denen irgendeiner der beschriebenen stabilen monocyclischen heterocyclischen Ringe an einen Hexan- oder Benzolring kondensiert ist; und einer stabilen tricyclischen heterocyclischen Ringstruktur mit insgesamt 10 bis 16 Atomen in den drei Ringen, wobei mindestens einer der drei Ringe 1 bis 4 Heteroatome aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht, besteht. Irgendwelche Stickstoff- und Schwefelatome, die in einem heterocyclischen Ring einer solchen heterocyclischen Ringstruktur vorliegen, können oxidiert sein. Wenn nicht anders angegeben, umfassen die Begriffe "heterocyclischer Ring" oder "heterocyclisches Ringsystem" aromatische Ringe sowie nicht-aromatische Ringe, die gesättigte, teilweise gesättigte oder vollständig gesättigte nicht-aromatische Ringe sein können. Wenn nicht anders angegeben, umfaßt der Begriff "heterocyclisches Ringsystem" auch Ringstrukturen, in denen alle Ringe mindestens ein Heteroatom enthalten, sowie Strukturen, bei denen weniger als alle Ringe in der Ringstruktur mindestens ein Heteroatom enthalten, beispielsweise sind bicyclische

Ringstrukturen, bei denen ein Ring ein Benzolring ist und einer der Ringe ein oder mehrere Heteroatome aufweist, im Begriff "heterocyclische Ringsysteme", enthalten, sowie bicyclische Ringstrukturen, in denen jeder der zwei Ringe mindestens ein Heteroatom aufweist. Überdies können die hierin beschriebenen Ringstrukturen an ein oder mehrere angegebene Seitengruppen über irgendein Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, was zu einer stabilen Struktur führt. Ferner bedeutet der Begriff "substituiert", daß ein oder mehrere der Wasserstoffatome an dem (den) Ringkohlenstoffatom(en) oder -stickstoffatom(en) von jedem der Ringe in den hierin beschriebenen Ringstrukturen durch einen oder mehrere der angegebenen Substituenten ersetzt sein kann, wenn ein solcher Austausch zu einer stabilen Verbindung führen würde. Stickstoffatome in einer Ringstruktur können quaternisiert sein, aber solche Verbindungen sind speziell angegeben oder innerhalb des Begriffs "ein pharmazeutisch verträgliches Salz" für eine spezielle Verbindung enthalten. Wenn die Gesamtzahl von O- und S-Atomen in einem einzelnen heterocyclischen Ring größer ist als 1, ist es bevorzugt, daß solche Atome nicht zueinander benachbart sind. Vorzugsweise befinden sich nicht mehr als 1 O- oder S-Ringatome im gleichen Ring einer gegebenen heterocyclischen Ringstruktur.

**[0026]** Beispiele von monocyclischen und bicyclischen heterocyclischen Ringsystemen sind in alphabetischer Reihenfolge Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cainnolyl, Decahydrochinolyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalalzinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazol, Pyridoimidazol, Pyridothiazol, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolyl, Chinolyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxalyl, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triaziyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl. Bevorzugte heterocyclische Ringstrukturen umfassen, sind jedoch nicht begrenzt auf Pyridinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, 1H-Indazolyl, Oxazolyl oder Isatinoyl. Auch eingeschlossen sind kondensierte Ring- und Spiroverbindungen, die beispielsweise die obigen heterocyclischen Ringstrukturen enthalten.

**[0027]** Wie hierin verwendet, weist der Begriff "aromatisches heterocyclisches Ringsystem" im wesentlichen dieselbe Definition wie für die monocyclischen und bicyclischen Ringsysteme auf, außer daß mindestens ein Ring des Ringsystems ein aromatischer heterocyclischer Ring ist oder der bicyclische Ring einen aromatischen oder nicht-aromatischen heterocyclischen Ring aufweist, der an eine aromatische carbocyclische Ringstruktur kondensiert ist.

**[0028]** Die Begriffe "Halo" oder "Halogen", wie hierin verwendet, beziehen sich auf Cl-, Br-, F- oder I-Substituenten. Der Begriff "Haloalkyl" und dergleichen bezieht sich auf aliphatische Kohlenstoffreste mit mindestens einem Wasserstoffatom, das durch ein Cl-, Br-, F- oder I-Atom ersetzt ist, einschließlich Gemischen von verschiedenen Haloatomen. Trihaloalkyl umfaßt beispielsweise Trifluormethyl und dergleichen als bevorzugte Reste.

**[0029]** Der Begriff "Methylen" bezieht sich auf  $-CH_2-$ .

**[0030]** Der Begriff "pharmazeutisch verträgliche Salze" umfaßt Salze von Verbindungen, die von der Kombination einer Verbindung und einer organischen oder anorganischen Säure abgeleitet sind. Diese Verbindungen sind sowohl in freier Basen- als auch Salzform nützlich. In der Praxis beläuft sich die Verwendung der Salzform auf die Verwendung der Basenform; sowohl Säure- als auch Basenadditionssalze liegen innerhalb des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung.

**[0031]** "Pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz" bezieht sich auf Salze, die die biologische Wirksamkeit und die biologischen Eigenschaften der freien Basen beibehalten und die nicht biologisch oder anderweitig unerwünscht sind und mit anorganischen Säuren wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen und organischen Säuren wie z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Pyruvinsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansul-

fonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure und dergleichen gebildet werden.

**[0032]** "Pharmazeutisch verträgliche Basenadditionssalze" umfassen diejenigen, die von anorganischen Basen wie z.B. Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Kalzium-, Magnesium-, Eisen-, Zink-, Kupfer-, Mangan-, Aluminiumsalzen und dergleichen abgeleitet sind. Besonders bevorzugt sind die Ammonium-, Kalium-, Natrium-, Kalzium- und Magnesiumsalze. Salze, die von pharmazeutisch verträglichen organischen nicht-toxischen Basen abgeleitet sind, umfassen Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommender substituiertes Amine, cyclischer Amine und basischer Ionenaustauschharze, wie z.B. Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, 2-Diethylaminoethanol, Trimethylamin, Dicyclohexylamin, Lysin, Arginin, Histidin, Coffein, Procain, Hydrabamin, Cholin, Betain, Ethylendiamin, Glucosamin, Methylglucamin, Theobromin, Purine, Piperizin, Piperidin, N-Ethylpiperidin, Polyaminharze und dergleichen. Besonders bevorzugte organische nicht-toxische Basen sind Isopropylamin, Diethylamin, Ethanolamin, Trimethylamin, Dicyclohexylamin, Cholin und Coffein.

**[0033]** "Biologische Eigenschaft" für den Zweck hierin bedeutet einen In-Vivo-Effektor oder eine Antigenfunktion oder -aktivität, die direkt oder indirekt von einer Verbindung dieser Erfindung durchgeführt wird, die häufig durch In-Vitro-Tests gezeigt wird. Effektorfunktionen umfassen Rezeptor- oder Ligandenbindung, irgendeine Enzymaktivität oder Enzymmodulatoraktivität, irgendeine Trägerbindungsaktivität, irgendeine hormonelle Aktivität, irgendeine Aktivität beim Fördern oder Inhibieren der Haftung von Zellen an einer extrazellulären Matrix oder Zellenoberflächenmolekülen oder irgendeine Strukturrolle. Antigenfunktionen umfassen den Besitz eines Epitops oder einer Antigenstelle, die in der Lage ist, mit den Antikörpern zu reagieren, die gegen diese angehoben sind.

**[0034]** In den Verbindungen dieser Erfindung sind Kohlenstoffatome, die an vier nicht-identische Substituenten gebunden sind, asymmetrisch. Folglich können die Verbindungen als Diastereoisomere, Enantiomere oder Gemische davon existieren. Die hierin beschriebenen Synthesen können Racemate, Enantiomere oder Diastereomere als Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukte verwenden. Diastereomere Produkte, die sich aus solchen Synthesen ergeben, können durch Chromatographie- oder Kristallisationsverfahren oder durch andere auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren getrennt werden. Ebenso können enantiomere Produktgemische unter Verwendung derselben Verfahren oder durch andere auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren getrennt werden. Jedes der asymmetrischen Kohlenstoffatome, wenn es in den Verbindungen dieser Erfindung vorliegt, kann in einer von zwei Konfigurationen (R oder S) vorliegen und beide liegen innerhalb des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung.

#### Bevorzugte Ausführungsbeispiele

**[0035]** Die Erfindung stellt eine Verbindung gemäß der Formel (I) bereit:

A-Q-D-E-G-J-X

(I)

wobei:

A ausgewählt ist aus:

- $C_1$ - $C_6$ -Alkyl;
- $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl;
- $-N(R^1, R^2)$ ,  $N(R^1, R^2)-C(=NR^3)-$ ,  $N(R^1, R^2)-C(=NR^3)-N(R^4)-$ ,  $R^1-C(=NR^3)-$ ,  $R^1-C(=NR^3)-N(R^4)-$ ;
- Phenyl, das unabhängig mit 0-2 R-Substituenten substituiert ist;
- Naphthyl, das unabhängig mit 0-2 R-Substituenten substituiert ist; und
- einem monocyclischen oder kondensierten bicyclischen heterocyclischen Ringsystem mit 5 bis 10 Ringatomen, wobei 1-4 Ringatome des Ringsystems aus N, O und S ausgewählt sind und wobei das Ringsystem mit 0-2 R-Substituenten substituiert sein kann;

R ausgewählt ist aus:

H, Halo,  $-CN$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $-C(=O)-N(R^1, R^2)$ ,  $-(CH_2)_m-CO_2R^1$ ,  $-(CH_2)_m-C(=O)-N(R^1, R^2)$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2N(R^1, R^2)$ ,  $-SO_2R^1$ ,  $-(CH_2)_mNR^1R^2$ ,  $-(CH_2)_m-C(=NR^3)-R^1$ ,  $-(CH_2)_m-C(=NR^3)-N(R^1, R^2)$ ,  $-(CH_2)_m-N(R^4)-C(=NR^3)-N(R^1, R^2)$ ,  $-(CH_2)_mNR^1-C_{3-6}$ -Heterocyclen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkynyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{0-4}$ -Alkyl- $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $-CF_3$ ,  $-OR^2$  und einem 5-6-gliedrigen heterocyclischen System, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen System unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $CN$ - $C_{1-4}$ -Alkyl,  $-C_{2-6}$ -Alkenyl,  $-C_{2-6}$ -Alkynyl,  $-C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $-C_{0-4}$ -Alkyl- $C_{3-8}$ -cycloalkyl und  $-NO_2$  besteht; m eine ganze Zahl von 0-2 ist;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus folgendem besteht: H, -OR<sup>5</sup>, -N(-R<sup>5</sup>, -R<sup>6</sup>), -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkylphenyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-naphthyl, wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht; oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammengenommen ein 3-8-gliedriges Cycloalkyl- oder heterocyclisches Ringsystem bilden können, wobei das heterocyclische Ringsystem 3 bis 10 Ringatome enthalten kann, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -CN-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl und -NO<sub>2</sub> besteht;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus folgendem besteht:

H, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkylphenyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-naphthyl, wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht; oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammengenommen ein 3-8-gliedriges Cycloalkyl- oder heterocyclisches Ringsystem bilden können, wobei das heterocyclische Ringsystem 3 bis 10 Ringatome aufweisen kann, wobei 1 bis 2 Ringe im Ringsystem liegen und 1-4 Heteroatome enthalten, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome im heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -CN-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl und -NO<sub>2</sub> besteht;

Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

einer direkten Bindung, -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -O-, -N(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -C(=NR<sup>7</sup>)-, -C(=O)-N(R<sup>7</sup>)-, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>7</sup>)- und -N(R<sup>7</sup>)-SO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> ausgewählt ist aus:

H, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkylphenyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-naphthyl, wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht;

D eine direkte Bindung ist oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

- Phenyl, das unabhängig mit 0-2 R<sup>1a</sup>-Substituenten substituiert ist;
- Naphthyl, das unabhängig mit 0-2 R<sup>1a</sup>-Substituenten substituiert ist; und
- einem monocyclischen oder kondensierten bicyclischen heterocyclischen Ringsystem mit 5 bis 10 Ringatomen, wobei 1-4 Ringatome des Ringsystems aus N, O und S ausgewählt sind und wobei das Ringsystem aus 0-2 R<sup>1a</sup>-Substituenten substituiert sein kann;

R<sup>1a</sup> ausgewählt ist aus:

Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>3a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>2a</sup>R<sup>3a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>3a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>2a</sup> und einem 5-6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen System, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am aromatischen heterocyclischen System unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht;

R<sup>2a</sup> und R<sup>3a</sup> unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgendem besteht:

H, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkylphenyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-naphthyl, wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht;

n eine ganze Zahl von 0-2 ist;

E eine direkte Bindung oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

-C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C<sub>0-1</sub>-Alkyl-C(=O)-, -C<sub>0-1</sub>-Alkyl-C(=O)-N(-R<sup>8</sup>)-C<sub>0-1</sub>-alkyl-, -C<sub>0-1</sub>-Alkyl-N(-R<sup>8</sup>)-C(=O)-C<sub>0-1</sub>-alkyl-, -N(-R<sup>8</sup>)-C(=O)-N(-R<sup>8</sup>)- und -C<sub>0-1</sub>-Alkyl-N(-R<sup>8</sup>)-;

R<sup>8</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -C<sub>0-4</sub>-Alkylaryl; -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-heteroaryl; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-OH, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-alkyl und -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-N(-R<sup>2b</sup>, -R<sup>3b</sup>);

R<sup>2b</sup> und R<sup>3b</sup> jeweils ein Element sind, das unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-aryl; -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-heterocyclische Gruppe, und R<sup>2b</sup> und R<sup>3b</sup> zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der 1-4 Heteroatome ent-

hält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei der heterocyclische Ring mit 0-2 R<sup>1c</sup>-Gruppen substituiert sein kann;

R<sup>1c</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

Halo; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -CN, -NO<sub>2</sub>; -C(=O)-N(-R<sup>2c</sup>, -R<sup>3c</sup>); -C(=O)-OR<sup>2c</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(-R<sup>2c</sup>, -R<sup>3c</sup>); -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>2c</sup>, -R<sup>3c</sup>); -SO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>; -CF<sub>3</sub> und -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>2c</sup>;

R<sup>2c</sup> und R<sup>3c</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl und -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-aryl;

q eine ganze Zahl von 0-2 ist;

G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

(a) C<sub>2</sub>-Alkylen oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl, wobei die Alkenyl- und Cycloalkenyl-Bindungspunkte die Alkenylkohlenstoffatome sind und wobei C<sub>2</sub>-Alkenyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sind;

(b) einer Phenylengruppe, wobei die Ringkohlenstoffatome der Phenylengruppe mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sind;

(c) einem 3-8-gliedrigen, gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen, heterocyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 0-4 Ringatome des heterocyclischen Rings mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sind; und

(d) einem 8-10-gliedrigen kondensierten heterocyclischen, bicyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 0-4 Ringatome des kondensierten bicyclischen Ringsystems mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sein können;

R<sup>1d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, Halo; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, carbocyclischem Aryl; -CN; -NO<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>2d</sup>; -CF<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -OH, -OC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>OR<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-O-R<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-C(=O)-R<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-O-R<sup>2d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); und -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(-R<sup>3d</sup>)-Gruppe, die direkt durch ihr Stickstoffatom an ein Kohlenstoffatom eines 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rings gebunden ist, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, und eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-Gruppe, die an einen 5-6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring gebunden ist, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind.

R<sup>5a</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup> und R<sup>4d</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl, -CN; -NO<sub>2</sub>; carbocyclischem Aryl, -CN; -NO<sub>2</sub>; oder

R<sup>2d</sup> und R<sup>3d</sup> zusammengenommen mit den N-Atomen, an die sie unabhängig gebunden sind, einen 5-7-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring bilden; oder

R<sup>3d</sup> und R<sup>4d</sup> zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie unabhängig gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring bilden, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind;

J eine direkte Bindung ist oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-; -C(=O)-N(-R<sup>9</sup>)-; -O-; -S-; -SO-; -SO<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-; -N(-R<sup>9</sup>)-; und -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-;

R<sup>9</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-carbocyclisches Aryl; einem -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-5-6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind; -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl; und -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>);

R<sup>6a</sup> und R<sup>6b</sup> jeweils ein Element sind, das unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H und -C<sub>1-6</sub>-Alkyl;

X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

(a) einem mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituierten Phenyl;

(b) einem mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituierten Naphthyl;

(c) einem 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ringsystem, das 1-3 N-Atome enthält und 0-3 Ringatome aufweist, die mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituiert sind; und

(d) einem 8-10-gliedrigen kondensierten aromatischen heterocyclischen bicyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, und 0-3 Ringatome des kondensierten heterocyclischen bicyclischen Ringsystems mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituiert sind;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

Halo; CF<sub>3</sub>; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; carbocyclischem Aryl; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-CN; -O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-C(=O)-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Al-

kyl-C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-NO<sub>2</sub>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-R<sup>2e</sup>; Trihaloalkyl; -O-C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>2e</sup>; -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(R<sup>2e</sup>)-C(=O)-R<sup>3e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(R<sup>2e</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3e</sup>; -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>)-C(=O)-R<sup>3e</sup>; -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3e</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sup>2e</sup>R<sup>3e</sup>; -C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2e</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2e</sup>; -N(R<sup>10</sup>)-C(=O)-R<sup>2e</sup>; -N(R<sup>10</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2e</sup>; -C(=N(R<sup>10</sup>))-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); und einem -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-5-6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind;

R<sup>10</sup>, R<sup>2e</sup> und R<sup>3e</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>1g</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(-R<sup>1g</sup>, -R<sup>2g</sup>); -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbocyclischem Aryl; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Heterocyclus; und R<sup>10</sup> und R<sup>2e</sup> oder R<sup>2e</sup> und R<sup>3e</sup> zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, die mit 0-2 R<sup>1g</sup>-Gruppen substituiert sein können;

R<sup>1g</sup> und R<sup>2g</sup> unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H; Halo; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, einer carbocyclischen Arylgruppe; einer gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Gruppe; -CN; -C(=O)-N(R<sup>3g</sup>)R<sup>4g</sup>; -C(=O)-OR<sup>3g</sup>; -NO<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>3g</sup>R<sup>4g</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>3g</sup>R<sup>4g</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>3g</sup>; -CF<sub>3</sub>; und -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>3g</sup>;

p eine ganze Zahl von 0-2 ist; und

R<sup>3g</sup> und R<sup>4g</sup> jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgendem besteht:

H; C<sub>1-4</sub>-Alkyl und -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbocyclischem Aryl;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0036]** Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel von Formel 1 sind Verbindungen der Formel (Ia):

A-Q-D-E-G-J-X

(Ia)

wobei:

A ausgewählt ist aus:

(a) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

(b) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl;

(c) -N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>3</sup>)-, N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>3</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, R<sup>1</sup>-C(=NR<sup>3</sup>)-, R<sup>1</sup>-C(=NR<sup>3</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-;

(d) Phenyl, das unabhängig mit 0-2 R-Substituenten substituiert ist;

(e) Naphthyl, das unabhängig mit 0-2 R-Substituenten substituiert ist; und

(f) einem monocyclischen oder kondensierten bicyclischen heterocyclischen Ringsystem mit 5 bis 10 Ringatomen, wobei 1-4 Ringatome des Ringsystems aus N, O und S ausgewählt sind und wobei das Ringsystem mit 0-2 R-Substituenten substituiert sein kann;

R ausgewählt ist aus:

H, Halo, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -C(=O)-N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=NR<sup>3</sup>)-R<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=NR<sup>3</sup>)-N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>4</sup>)-C(=NR<sup>3</sup>)-N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>);

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>1</sup>-Gruppe, die an einen 3-6-gliedrigen heterocyclischen Ring von 1 bis 3 Heteroatomen gebunden ist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus N, O und S, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-AlkylC<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>2</sup> besteht, und einem 5-6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder teilweise gesättigten System, einschließlich Imidazolin, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen System unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -Methyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CN, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl und -NO<sub>2</sub> besteht;

m eine ganze Zahl von 0-2 ist;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus folgendem besteht:

H, -OR<sup>5</sup>, -N(-R<sup>5</sup>, -R<sup>6</sup>), -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkylphenyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-naphthyl, wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht; oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammengenommen ein 3-8-gliedriges Cycloalkyl- oder heterocyclisches Ringsystem bilden können, wobei das heterocyclische Ringsystem 3 bis 10 Ringatome aufweisen kann, wobei 1 bis 2 Ringe im Ringsystem vorliegen und 1-4 Heteroatome enthalten können, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CN-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl und -NO<sub>2</sub> besteht;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus folgendem besteht:

H, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkylphenyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkylnaphthyl, wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht; oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammengenommen ein 3-8-gliedriges Cycloalkyl- oder heterocyclisches Ringsystem bilden können, wobei das heterocyclische Ringsystem 3 bis 10 Ringatome aufweisen kann, wobei 1 bis 2 Ringe im Ringsystem liegen und 1-4 Heteroatome enthalten, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -CN, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl und -NO<sub>2</sub> besteht;

Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

einer direkten Bindung, -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -O-, -NH-, -NMe-, -NHCH<sub>2</sub>-, -NMeCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-, -C(=NH)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -CH<sub>2</sub>NMe-, -C(=NMe)-;

D eine direkte Bindung ist oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

- Phenyl, das unabhängig mit 0-2 R<sup>1a</sup>-Substituenten substituiert ist;
- Naphthyl, das unabhängig mit 0-2 R<sup>1a</sup>-Substituenten substituiert ist; und
- einem monocyclischen oder kondensierten bicyclischen heterocyclischen Ringsystem mit 5 bis 10 Ringatomen, wobei 1-4 Ringatome des Ringsystems aus N, O und S ausgewählt sind und wobei das Ringsystem aus 0-2 R<sup>1a</sup>-Substituenten substituiert sein kann;

R<sup>1a</sup> ausgewählt ist aus:

Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>3a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>2a</sup>R<sup>3a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2a</sup>R<sup>3a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>2a</sup> und einem 5-6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen System, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am aromatischen heterocyclischen System unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht;

R<sup>2a</sup> und R<sup>3a</sup> unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgendem besteht:

H, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkylphenyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkylnaphthyl, wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, -CN und -NO<sub>2</sub> besteht;

n eine ganze Zahl von 0-2 ist;

E ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

einer direkten Bindung, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -NMe-, -NH-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-;

G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

- einer C<sub>2</sub>-Alkenyl-Gruppe oder einer C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl-Gruppe, wobei die Alkenyl- und Cycloalkenyl-Bindungspunkte die Alkenylkohlenstoffatome sind und wobei die C<sub>2</sub>-Alkenyl-Gruppe oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl-Gruppe mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert ist;
- einer Phenylengruppe, wobei die Ringkohlenstoffatome der Phenylengruppe mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sind;
- einem 3-8-gliedrigen, gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen, heterocyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 0-4 Ringatome des heterocyclischen Rings mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sein können; und
- einem 8-10-gliedrigen kondensierten heterocyclischen, bicyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 0-4 Ringatome des kondensierten bicyclischen Ringsystems mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sein können;

R<sup>1d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, Halo; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, carbocyclischem Aryl; -CN; -NO<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>2d</sup>; -CF<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -OH, -OC<sub>1-6</sub>Alkyl, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>OR<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-O-R<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-C(=O)-R<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-O-R<sup>2d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>), und einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(R<sup>3d</sup>)-Gruppe, die über das Stickstoffatom an ein Kohlenstoffatom eines 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rings gebunden ist, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, und einer -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-Gruppe, die an einen 5-6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring gebunden ist, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind;

$R^{5a}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{4d}$  und  $R^{4d}$  jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H,  $C_{1-6}$ -Alkyl und  $C_{1-6}$ -Alkylaryl, -CN; -NO<sub>2</sub>; carbocyclischem Aryl, -CN; -NO<sub>2</sub>; oder  $R^{2d}$  und  $R^{3d}$  zusammengenommen mit den N-Atomen, an die sie unabhängig gebunden sind, einen 5-7-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring bilden; oder  $R^{3d}$  und  $R^{4d}$  zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring bilden, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind;

J ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

einer direkten Bindung, -O-, -NH-, -NMe-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-;

X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

- (a) einem mit 0-3  $R^{1e}$ -Gruppen substituierten Phenyl;
- (b) einem mit 0-3  $R^{1e}$ -Gruppen substituierten Naphthyl und
- (c) einem 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ringsystem, das 1-3 N-Atome enthält und 0-3 Ringatome aufweist, die mit 0-3  $R^{1e}$ -Gruppen substituiert sind; und
- (d) einem 8-10-gliedrigen kondensierten aromatischen heterocyclischen, bicyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, und 0-3 Ringatome des kondensierten heterocyclischen, bicyclischen Ringsystems mit 0-3  $R^{1e}$ -Gruppen substituiert sind;

$R^{1e}$  ein Element ist, das unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

Halo; CF<sub>3</sub>; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; carbocyclischem Aryl; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-CN; -O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-C(=O)-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-NO<sub>2</sub>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-R<sup>2e</sup>; Trihaloalkyl; -O-C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>2e</sup>; -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(R<sup>2e</sup>)-C(=O)-R<sup>3e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(-R<sup>2e</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3e</sup>; -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>)-C(=O)-R<sup>3e</sup>; -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3e</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sup>2e</sup>R<sup>3e</sup>; -C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2e</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2e</sup>; -N(R<sup>10</sup>)-C(=O)-R<sup>2e</sup>; -N(R<sup>10</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2e</sup>; -C(=N(R<sup>10</sup>))-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); und einem -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-5-6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind;

$R^{10}$ ,  $R^{2e}$  und  $R^{3e}$  jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>1g</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(-R<sup>1g</sup>, -R<sup>2g</sup>); -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbocyclischem Aryl; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Heterocyclus; und  $R^{10}$  und  $R^{2e}$  oder  $R^{2e}$  und  $R^{3e}$  zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, die mit 0-2  $R^{1g}$ -Gruppen substituiert sein können;

$R^{1g}$  und  $R^{2g}$  unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H; Halo; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, einer carbocyclischen Arylgruppe; einer gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Gruppe; -CN; -C(=O)-N(R<sup>3g</sup>, R<sup>4g</sup>); -C(=O)-OR<sup>3g</sup>; -NO<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>3g</sup>R<sup>4g</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>3g</sup>R<sup>4g</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>3g</sup>; -CF<sub>3</sub>; und -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>3g</sup>;

p eine ganze Zahl von 0-2 ist; und

$R^{3g}$  und  $R^{4g}$  jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgendem besteht:

H;  $C_{1-4}$ -Alkyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-carbocyclischem Aryl;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0037]** Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel von Formel I sind Verbindungen der Formel (Ib):

A-Q-D-E-G-J-X

(Ib)

wobei:

A ausgewählt ist aus:

- (a)  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl;
- (b)  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl;
- (c) -N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>3</sup>), N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>)-C(=NR<sup>3</sup>)-N(R<sup>4</sup>), R<sup>1</sup>-C(=NR<sup>3</sup>), R<sup>1</sup>-C(=NR<sup>3</sup>)-N(R<sup>4</sup>);
- (d) Phenyl, das unabhängig mit 0-2 R-Substituenten substituiert ist;
- (e) Naphthyl, das unabhängig mit 0-2 R-Substituenten substituiert ist;
- (f) einem monocyclischen oder kondensierten bicyclischen Ringsystem mit 5 bis 10 Ringatomen, wobei 1-4 Ringatome des Ringsystems aus N, O und S ausgewählt sind und wobei das Ringsystem mit 0-2 R-Substituenten substituiert sein kann;

R ausgewählt ist aus:

H, Halo, -C<sub>1-4</sub>Alkyl, -C<sub>2-6</sub>Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>AlkylC<sub>3-8</sub> cycloalkyl, -CF<sub>3</sub>, -CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)-N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=S)-N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), -NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>,

$-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^1$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=NR}^3)\text{-R}^1$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=NR}^3)\text{-N(R}^1,\text{R}^2)$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-N(R}^4)\text{-C(=NR}^3)\text{-N(R}^1,\text{R}^2)$  und einem 3-8-gliedrigen cyclischen System, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{Alkyl}$ ,  $\text{-CN-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$  und  $\text{-NO}_2$  besteht;

m eine ganze Zahl von 0-2 ist;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$

unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus folgendem besteht:

H,  $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{OR}^5$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{-CO}_2\text{R}^5$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0,4}\text{N(-R}^5, \text{-R}^6)$ ,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{Alkylaryl}$  und  $\text{-C}_{0,4}\text{Alkylheteroaryl}$ , und einem 3-8-gliedrigen cyclischen System, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome an dem heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{Alkyl}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$  und  $\text{-NO}_2$  besteht; oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  zusammengenommen ein 3-8-gliedriges Cycloalkyl- oder heterocyclisches Ringsystem bilden können, wobei das heterocyclische Ringsystem 3 bis 10 Ringatome aufweisen kann, wobei 1 bis 2 Ringe im Ringsystem vorliegen, und 1-4 Heteroatome enthalten kann, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei die Wasserstoffatome am heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{Alkyl}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-CO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$  und  $\text{-NO}_2$  besteht;

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus folgendem besteht:

H,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{Alkylaryl}$  und  $\text{-C}_{0,4}\text{Alkylheteroaryl}$ , wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$ ,  $\text{-CN}$  und  $\text{-NO}_2$  besteht; oder  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  zusammengenommen ein 3-8-gliedriges Cycloalkyl- oder heterocyclisches Ringsystem bilden können, wobei das heterocyclische Ringsystem 3 bis 10 Ringatome aufweisen kann, wobei 1 bis 2 Ringe im Ringsystem vorliegen und 1-4 Heteroatome enthalten, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{Alkyl}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$  und  $\text{-NO}_2$  besteht;

Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

einer direkten Bindung,  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-C(=O)-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-N(R}^7)\text{-}$ ,  $\text{-N(R}^7)\text{CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{N(R}^7)\text{-}$ ,  $\text{-C(=NR}^7)\text{-}$ ,  $\text{-C(=O)-N(R}^7)\text{-}$ ,  $\text{-N(R}^7)\text{-C(=O)-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-SO-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-N(R}^7)\text{-}$  und  $\text{-N(R}^7)\text{-SO}_2\text{-}$ ; vorzugsweise Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht: einer direkten Bindung,  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-C(=O)-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-NH-}$ ,  $\text{-NMe-}$ ,  $\text{-NHCH}_2\text{-}$ ,  $\text{-NMeCH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{NH-}$ ,  $\text{-C(=NH)-}$ ,  $\text{-C(=O)-NH-}$ ,  $\text{-NH-C(=O)-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{NMe-}$ ,  $\text{-C(=NMe)-}$ ;

$\text{R}^7$  ausgewählt ist aus:

H;  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ;  $\text{-C}_{0,4}\text{Alkylaryl}$ ;  $\text{-C}_{0,4}\text{Alkylheteroaryl}$ ;  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl-O-C}_{1,4}\text{alkyl}$ ,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl-N(-C}_{1,4}\text{alkyl, -C}_{1,4}\text{alkyl)}$ ;  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl-C(=O)-O-C}_{1,4}\text{alkyl}$  und  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl-C(=O)-N(-C}_{1,4}\text{alkyl, -C}_{1,4}\text{alkyl)}$ ;

D eine direkte Bindung ist oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

- Phenyl, das unabhängig mit 0-2  $\text{R}^{1a}$ -Substituenten substituiert ist;
- Naphthyl, das unabhängig mit 0-2  $\text{R}^{1a}$ -Substituenten substituiert ist; und
- einem monocyclischen oder kondensierten bicyclischen heterocyclischen Ringsystem mit 5 bis 10 Ringatomen, wobei 1-4 Ringatome des Ringsystems aus N, O und S ausgewählt sind und wobei das Ringsystem aus 0-2  $\text{R}^{1a}$ -Substituenten substituiert sein kann;

$\text{R}^{1a}$  ausgewählt ist aus:

Halo,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-NO}_2$ ,  $\text{-(CH}_2)_n\text{OR}^{2a}$ ,  $\text{-(CN}_2)_n\text{NR}^{2a}\text{R}^{3a}$ ,  $\text{-(CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{2a}$ ,  $\text{-(CH}_2)_n\text{CONR}^{2a}\text{R}^{3a}$ ,  $\text{-SO}_2\text{NR}^{2a}\text{R}^{3a}$ ,  $\text{-SO}_2\text{R}^{2a}$ ,  $\text{-CF}_3$  und einem 5-6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen System, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am aromatischen heterocyclischen System unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$ ,  $\text{-CN}$  und  $\text{-NO}_2$  besteht;

$\text{R}^{2a}$  und  $\text{R}^{3a}$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgendem besteht:

H,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$ ,  $\text{C}_{0,4}\text{Alkylaryl}$  und  $\text{-C}_{0,4}\text{Alkylheteroaryl}$ , wobei 1-4 Wasserstoffatome an den Ringatomen der Phenyl- und Naphthylanteile unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo,  $\text{-C}_{1,4}\text{Alkyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkenyl}$ ,  $\text{-C}_{2,6}\text{Alkynyl}$ ,  $\text{-C}_{3,8}\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{-C}_{0,4}\text{AlkylC}_{3,8}\text{cycloalkyl}$ ,  $\text{-CN}$  und  $\text{-NO}_2$  besteht;

n eine ganze Zahl von 0-2 ist;

E eine direkte Bindung oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  $\text{-C}_{1,2}\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-SO-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-O-C}_{0,1}\text{-Alkyl-}$ ,  $\text{-C}_{0,1}\text{-Alkyl-O-}$ ,  $\text{-C}_{0,1}\text{-Alkyl-N(-R}^8)\text{-}$ ,  $\text{-N(-R}^8)\text{-C}_{0,1}\text{-alkyl-}$ ,  $\text{-C}_{0,1}\text{-Al-}$

kyl-C(=O)-N(-R<sup>8</sup>)-C<sub>0-1</sub>-alkyl-, -C<sub>0-1</sub>-Alkyl-N(-R<sup>8</sup>)-C(=O)-C<sub>0-1</sub>-alkyl-, und -C<sub>0-1</sub>-Alkyl-N(-R<sup>8</sup>)-C(=O)-N(-R<sup>8</sup>)-C<sub>0-1</sub>-alkyl-; vorzugsweise ist E ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht: einer direkten Bindung, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NMe-, -NN-C(=O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-NH-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-; -C(=O)-NMe-, -NMe-C(=O)-;

R<sup>8</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -C<sub>0-4</sub>-Alkylaryl; -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-heteroaryl; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-OR<sup>2b</sup>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N(-R<sup>2b</sup>, -R<sup>3b</sup>); -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-OR<sup>2b</sup>; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-N(-R<sup>2b</sup>, -R<sup>3b</sup>); -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C(=O)-R<sup>2b</sup>; und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-R<sup>2b</sup>;

R<sup>2b</sup> und R<sup>3b</sup> jeweils ein Element sind, das unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-CO<sub>2</sub>-C<sub>0-4</sub>-alkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-aryl; -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-heterocyclische Gruppe, und R<sup>2b</sup> und R<sup>3b</sup> zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei der heterocyclische Ring mit 0-2 R<sup>1c</sup>-Gruppen substituiert sein kann;

R<sup>1c</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

Halo; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -CN, -NO<sub>2</sub>; -C(=O)-N(-R<sup>2c</sup>, -R<sup>3c</sup>); -C(=O)-OR<sup>2c</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(-R<sup>2c</sup>, -R<sup>3c</sup>); -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>2c</sup>, -R<sup>3c</sup>); -SO<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>; -CF<sub>3</sub> und -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>2c</sup>;

R<sup>2c</sup> und R<sup>3c</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl und -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-aryl;

q eine ganze Zahl von 0-2 ist;

G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

(a) C<sub>2</sub>-Alkenyl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl, wobei die Alkenyl- und Cycloalkenyl-Bindungspunkte die Alkenylkohlenstoffatome sind und wobei -C<sub>2</sub>-Alkenyl oder -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkenyl mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sind;

(b) einer Phenylengruppe, wobei die Ringkohlenstoffatome der Phenylengruppe mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sind;

(c) einem 3-8-gliedrigen, gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 0-2 Ringatome des heterocyclischen Rings mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sein können; und

(d) einem 8-10-gliedrigen kondensierten cyclischen Ringsystem, das 0-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 0-2 Ringatome des kondensierten bicyclischen Ringsystems mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sein können;

R<sup>1d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, Halo; -CF<sub>3</sub>; -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, carbocyclischem Aryl, -CN; -NO<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sup>2d</sup>R<sup>3a</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -OH, -OC<sub>1-6</sub>-Alkyl, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-O-R<sup>2d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-O-R<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(R<sup>5a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-O-R<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5a</sup>)-(CN<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>); -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2d</sup>)<sub>2</sub>; -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>))<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)-C(=O)-R<sup>2d</sup>; -(CN<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2d</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)C(=NR<sup>2d</sup>)-R<sup>4d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)-C(=O)-R<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2d</sup>; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)C(=NR<sup>2d</sup>)-R<sup>4d</sup>; -N(R<sup>5d</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>2d</sup>R<sup>3d</sup>; -N(R<sup>5d</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5d</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)-C(=O)-R<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5d</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2d</sup>; -N(R<sup>5d</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); -N(R<sup>5d</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R<sup>5a</sup>)C(=NR<sup>2d</sup>)-N(R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup>); und einem 3-8-gliedrigen cyclischen System, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, wobei 1-4 Wasserstoffatome am heterocyclischen Ringsystem unabhängig durch ein Element ersetzt sein können, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -CN, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, -C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl und -NO<sub>2</sub> besteht;

R<sup>5a</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3d</sup>, R<sup>4d</sup> und R<sup>5d</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkylaryl, -CN; -NO<sub>2</sub>; oder R<sup>2d</sup> und R<sup>3d</sup> oder R<sup>3d</sup> und R<sup>4d</sup> zusammengenommen mit den N-Atomen, an die sie unabhängig gebunden sind, einen 3-8-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring bilden;

J eine direkte Bindung ist oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-; -C(=O)-N(-R<sup>9</sup>)-; -O-; -S-; -SO-; -SO<sub>2</sub>-; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)-; -CH<sub>2</sub>-; -N(-R<sup>9</sup>)-; und -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-; vorzugsweise J ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht: einer direkten Bindung, -O-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NH-, -NMe-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-;

R<sup>9</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -C<sub>0-4</sub>-Alkylaryl; -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-heteroaryl; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-OR<sup>6a</sup>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-N(-R<sup>6a</sup>, -R<sup>6b</sup>); -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-OR<sup>6a</sup> und -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-N(-R<sup>6a</sup>, -R<sup>6b</sup>);

R<sup>6a</sup> und R<sup>6b</sup> jeweils ein Element sind, das unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H und -C<sub>1-6</sub>-Alkyl;

X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

- (a) einem mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituierten Phenyl;
- (b) einem mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituierten Naphthyl und
- (c) einem 6-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Ringsystem, das 1-3 N-Atome enthält und 0-3 Ringatome aufweist, die mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituiert sind; und

(d) einem 8-10-gliedrigen kondensierten bicyclischen Ringsystem, das 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, und 0-3 Ringatome des kondensierten heterocyclischen bicyclischen Ringsystems mit 0-3 R<sup>1e</sup>-Gruppen substituiert sind;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

Halo; CF<sub>3</sub>; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; carbocyclischem Aryl; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-CN; -O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-C(=O)-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-NO<sub>2</sub>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-SO<sub>2</sub>-R<sup>2e</sup>; Trihaloalkyl; -O-C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>2e</sup>; -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -O-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-C(=O)-O-R<sup>2e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(R<sup>2e</sup>)-C(=O)-R<sup>3e</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(-R<sup>2e</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3e</sup>; -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>)-C(=O)-R<sup>3e</sup>; -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2e</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>3e</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sup>2e</sup>R<sup>3e</sup>; -C(=O)-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); -N(-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2e</sup>)<sub>2</sub>; -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-OR<sup>2e</sup>; -N(R<sup>10</sup>)-C(=O)-R<sup>2e</sup>; -N(R<sup>10</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>2e</sup>; -C(=N(R<sup>10</sup>))-N(R<sup>2e</sup>, R<sup>3e</sup>); und einem -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-5-6-gliedrigen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Ring, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind;

R<sup>10</sup>, R<sup>2e</sup> und R<sup>3e</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-O-R<sup>1g</sup>; -C<sub>0-2</sub>-Alkyl-N(-R<sup>1g</sup>, -R<sup>2g</sup>); -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbocyclischem Aryl; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Heterocyclus; und R<sup>10</sup> und R<sup>2e</sup> oder R<sup>2e</sup> und R<sup>3e</sup> zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der 1-4 Heteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, die mit 0-2 R<sup>1g</sup>-Gruppen substituiert sein können;

R<sup>1g</sup> und R<sup>2g</sup> unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H; Halo; -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, einer carbocyclischen Arylgruppe; einer gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Gruppe; -CN; -C(=O)-N(R<sup>3g</sup>)R<sup>4g</sup>; -C(=O)-OR<sup>3g</sup>; -NO<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>3g</sup>R<sup>4g</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>3g</sup>R<sup>4g</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>3g</sup>; -CF<sub>3</sub>; und -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>3g</sup>;

p eine ganze Zahl von 0-2 ist; und

R<sup>3g</sup> und R<sup>4g</sup> jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus folgendem besteht:

H; C<sub>1-4</sub>-Alkyl und -C<sub>0-4</sub>-Alkyl-carbocyclischem Aryl;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0038]** Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Formel I sind Verbindungen der Formel (Ic):

A-Q-D-E-G-J-X

(Ic)

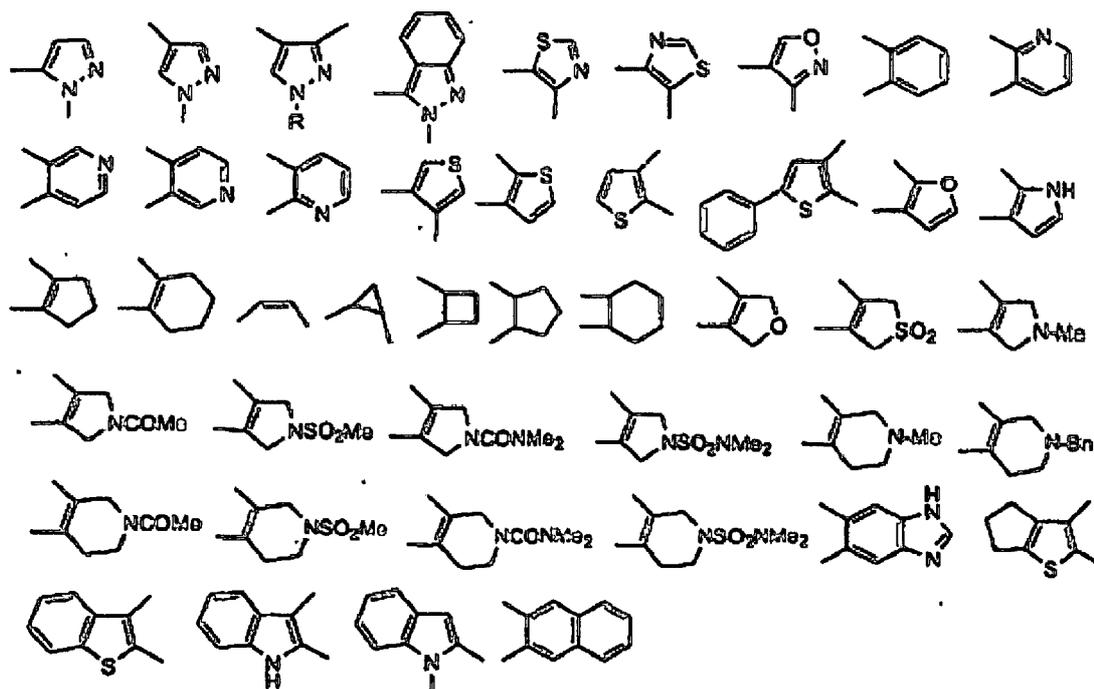
wobei:

A ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



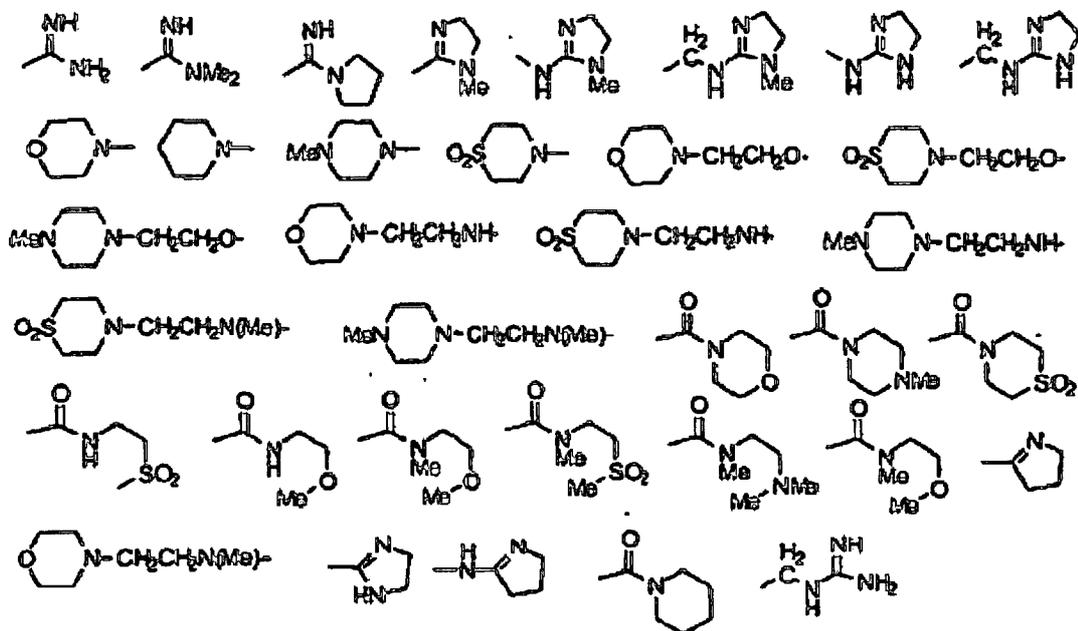
einer direkten Bindung,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}-$ ,  $-\text{NH-C}(=\text{O})-$ ;

G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



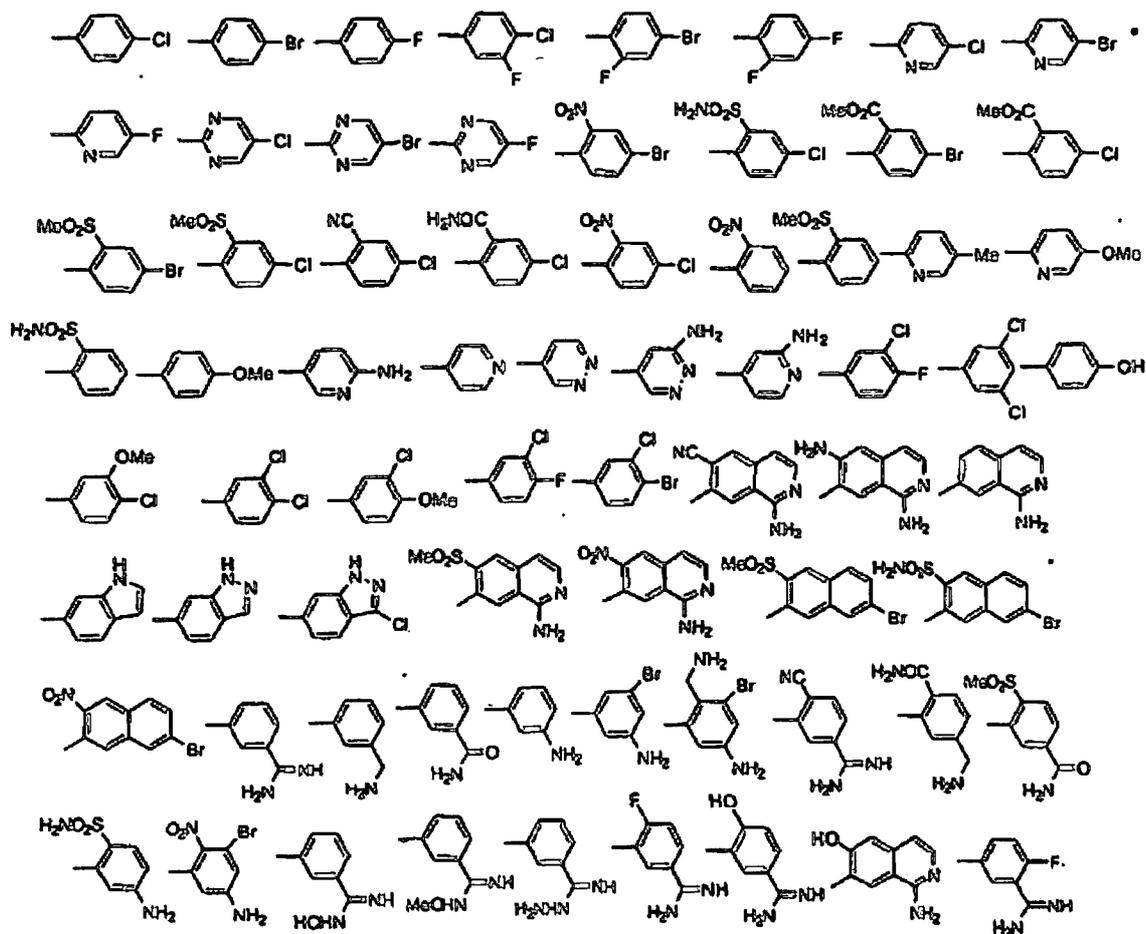
G mit 0-4  $\text{R}^{1d}$ -Gruppen substituiert ist und jede  $\text{R}^{1d}$ -Gruppe unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{-OMe}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{-NH}_2$  und  $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$ .



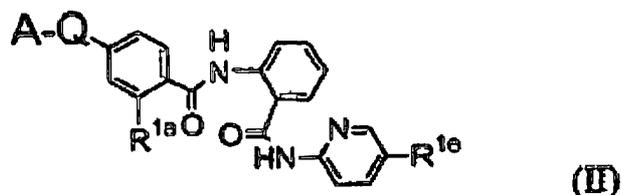
J ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
einer direkten Bindung,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}-$  und  $-\text{NH-C}(=\text{O})-$ ;

X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0039] Noch eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der folgenden Formel (II):



wobei:

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

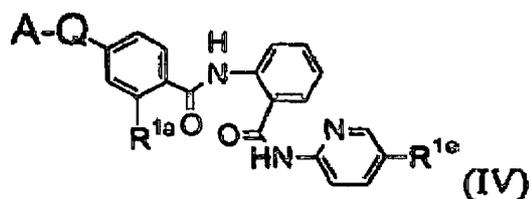
H, -F, -Cl und -Br;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OH, -Me, -CF<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; und

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:





wobei:

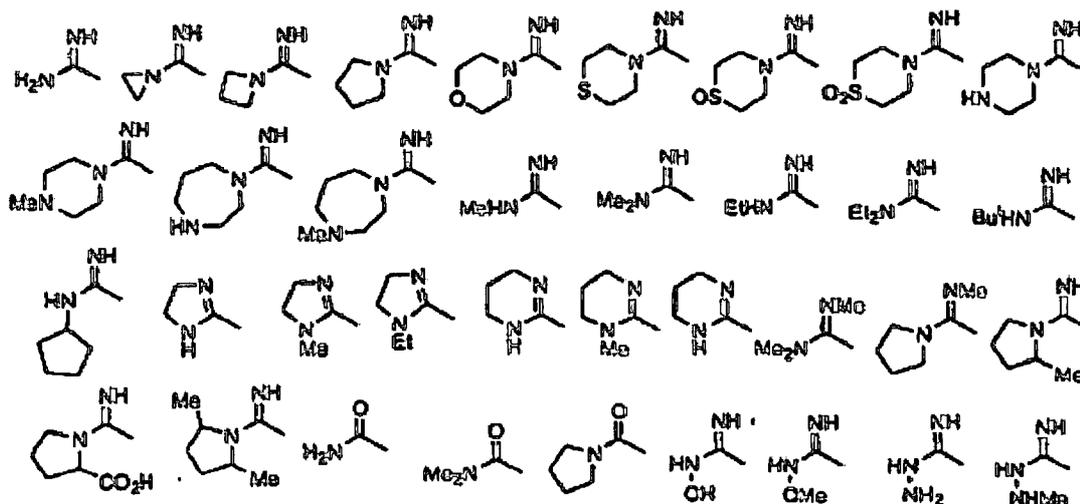
R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl und -Br;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

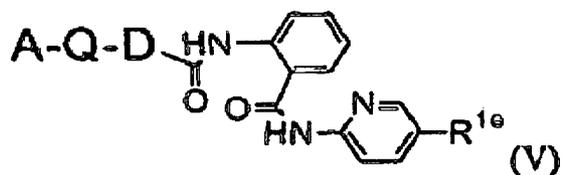
H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OH, -Me, -CF<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0042] Noch eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel (V):

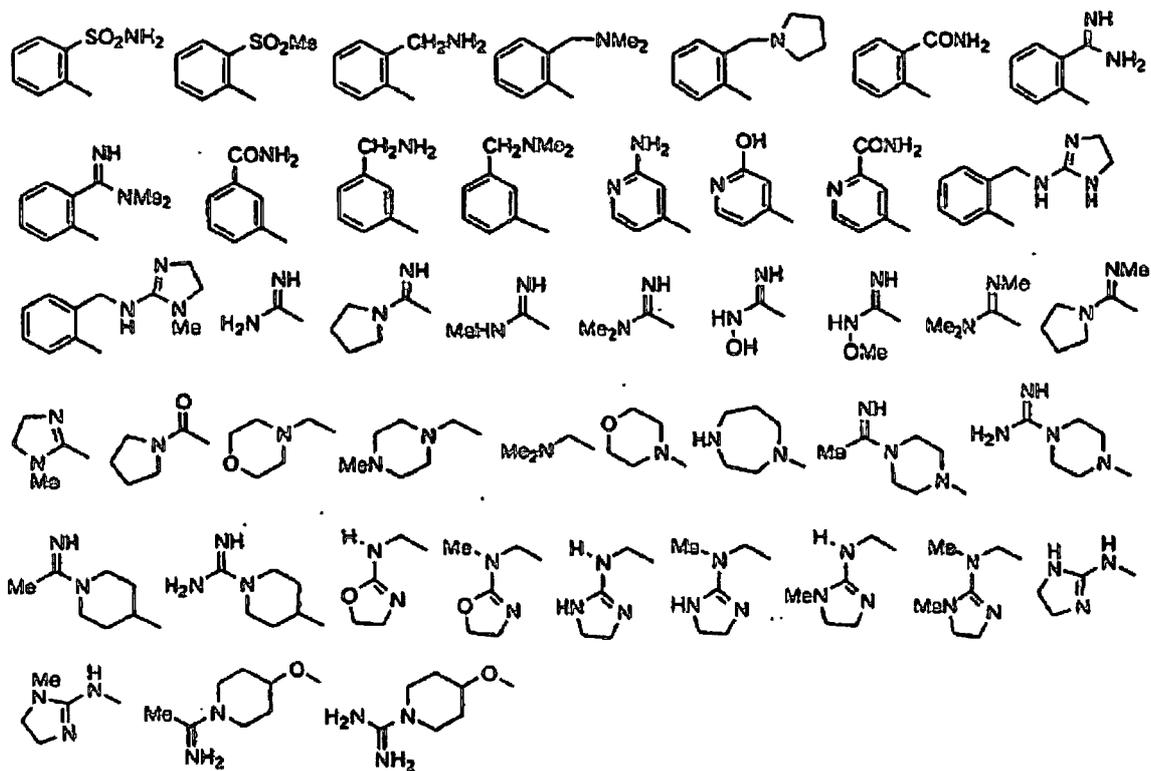


wobei:

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

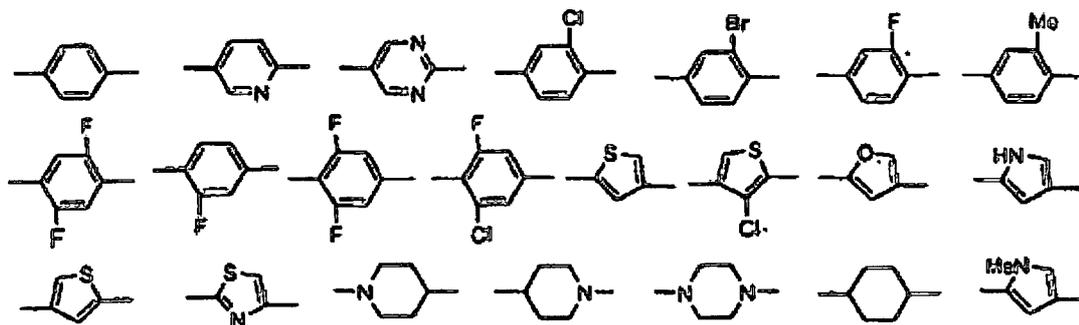
H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OH, -Me, -CF<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und

D ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0043] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung bereit gemäß der Formel:

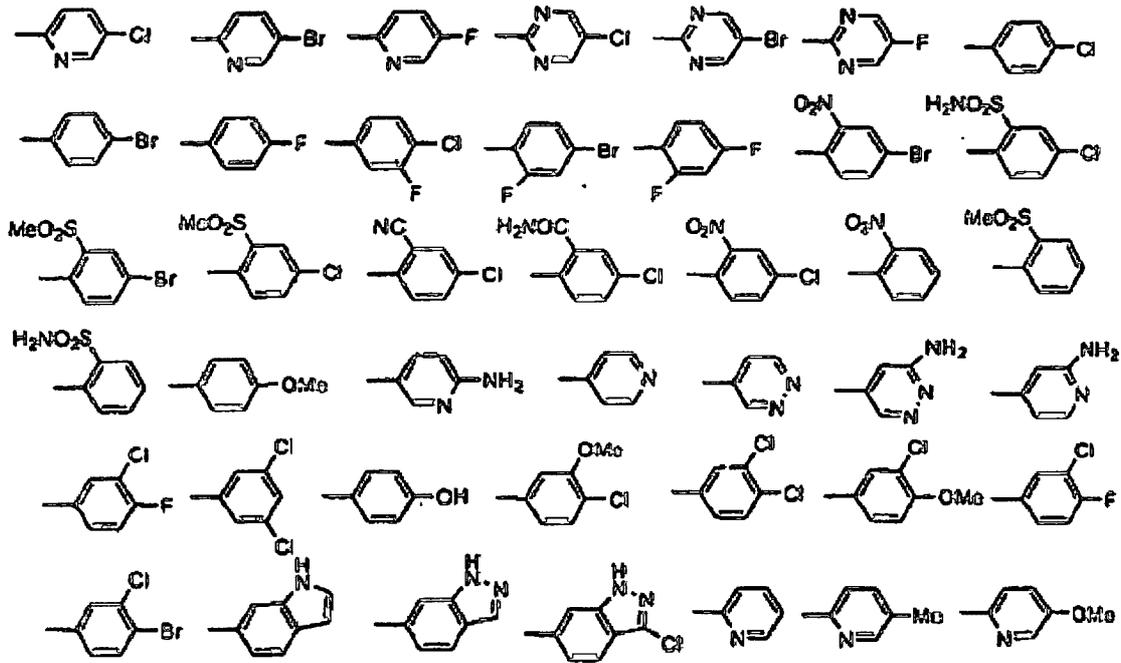


wobei:

J ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

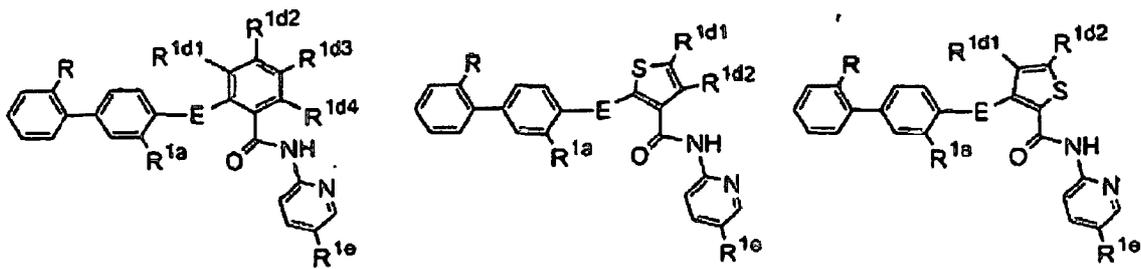
- $\text{NHC(=O)}$ -, - $\text{C(=O)NH}$ -;

X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0044]** In einem weiteren Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung bereit gemäß der Formel:



wobei:

R ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> und -SO<sub>2</sub>Me;

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl und Br;

E ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

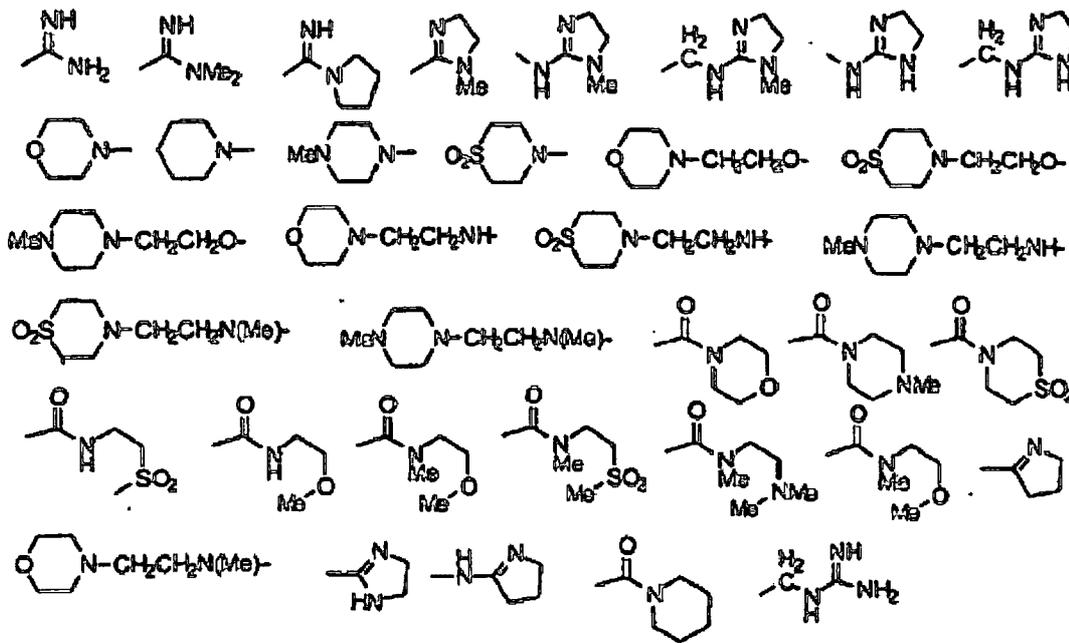
-NHC(=O)- und -C(=O)NH-;

R<sup>1d1</sup>, R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d4</sup> unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br, -Me, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -CH<sub>2</sub>OH und -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -Cl, -F, -Br, -NH<sub>2</sub>, -N(-Me)<sub>2</sub>, -OH, -OMe, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)-OMe, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)-Me, -C(=O)-N(-Me)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(-Me)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>C(=O)-OMe, -OCH<sub>2</sub>C(=O)-NH<sub>2</sub> und -OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(-Me)<sub>2</sub>.

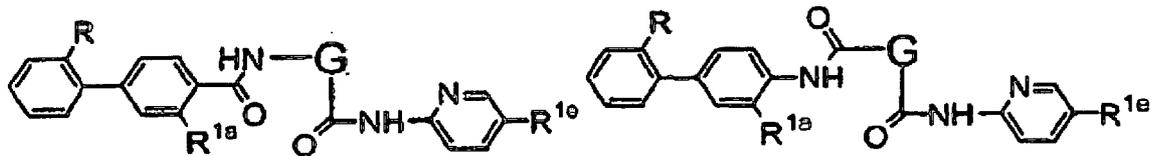


R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

F, -Cl, -Br, -OH, -Me und OMe,

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0045] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung bereit gemäß der Formel:



wobei:

R ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>Me;

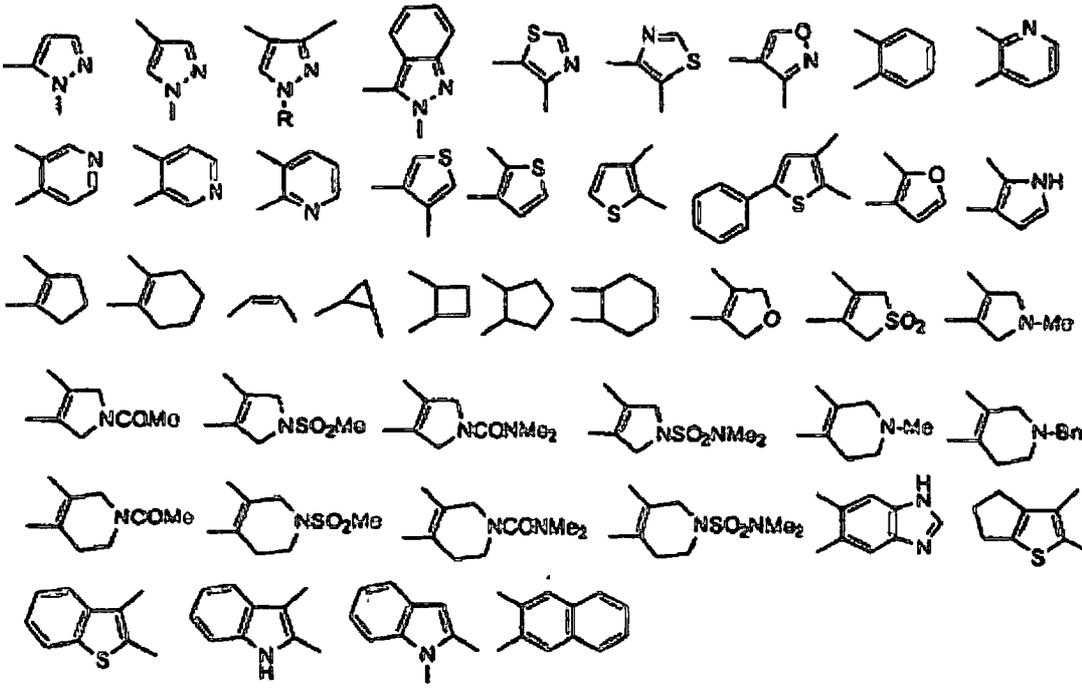
R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl und Br;

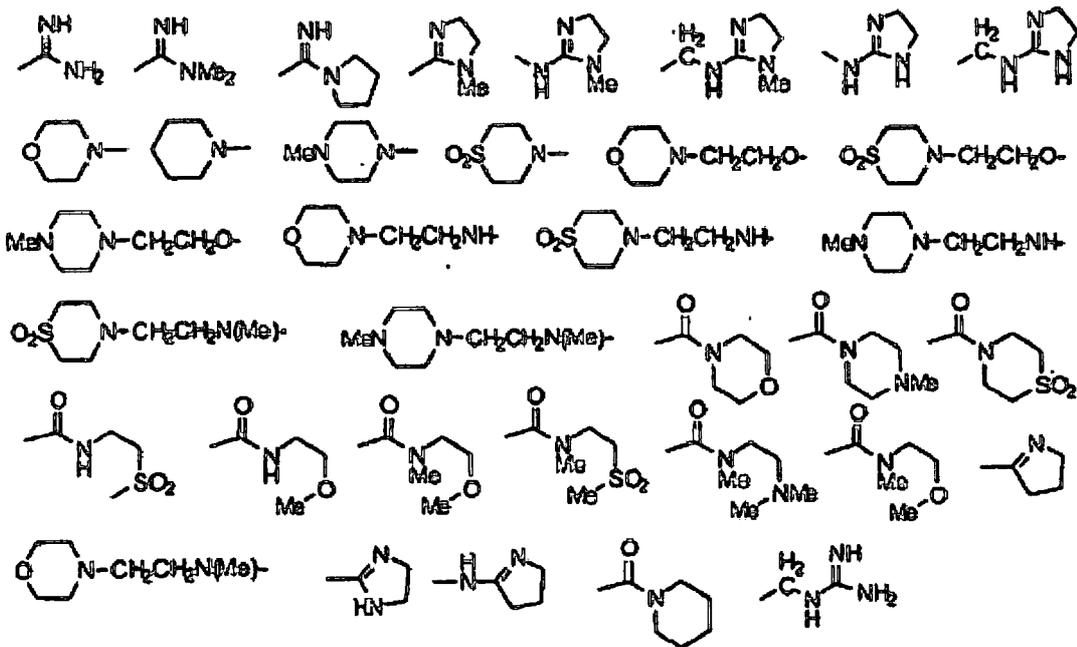
R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OH, -Me, -CF<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; und

G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

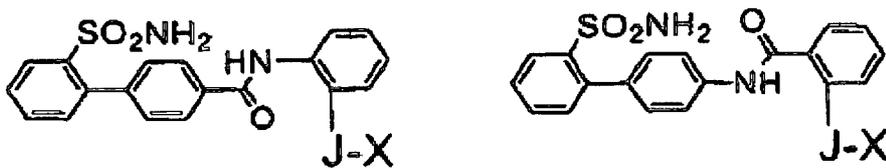


wobei jede G-Gruppe mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert sein kann und jede solche R<sup>1d</sup>-Gruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus folgendem besteht:



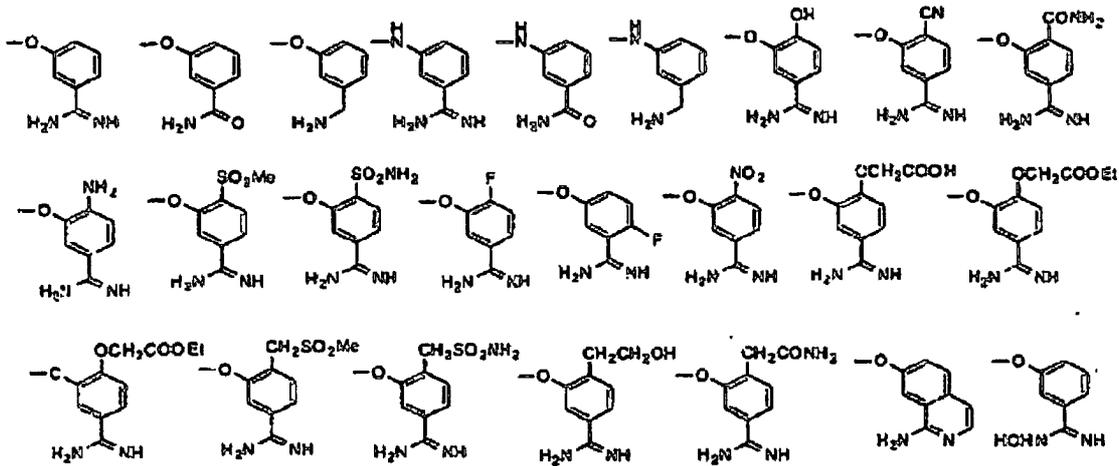
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate und Prodrug-Derivate davon.

[0046] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung bereit gemäß der Formel:



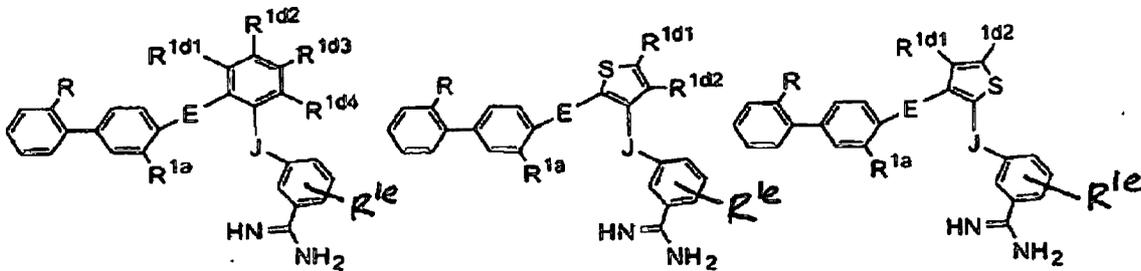
wobei:

J-X gemeinsam ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0047] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung bereit gemäß der Formel:



wobei:

R ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

$-\text{SO}_2\text{NH}_2$  und  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ;

$\text{R}^{1a}$  ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl und Br;

E ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

$-\text{NHC}(=\text{O})-$  und  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ;

J ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

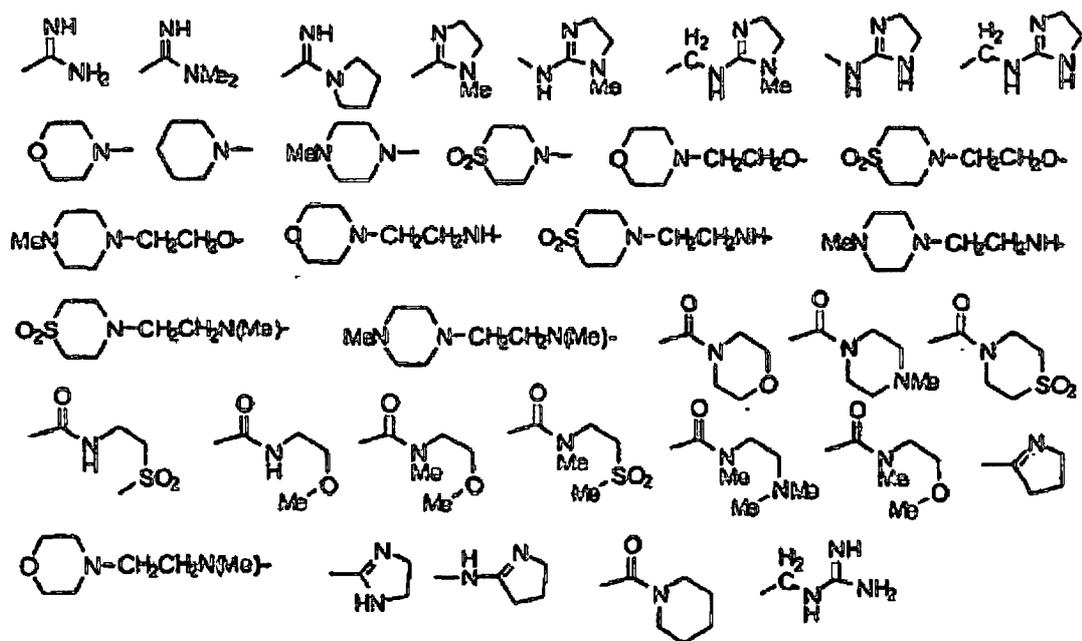
$-\text{NHC}(=\text{O})-$  und  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ , O;

$\text{R}^{1d1}$ ,  $\text{R}^{1d2}$  und  $\text{R}^{1d4}$  unabhängig ein Element sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind von:

H, -F, -Cl, -Br, -Me,  $-\text{NO}_2$ , -OH, -OMe,  $-\text{NH}_2$ , -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;

$\text{R}^{1d3}$  ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ , -Cl, -F, -Br,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{Me})_2$ , -OH, -OMe, -NHSO<sub>2</sub>Me,  $-\text{NO}_2$ , -CN,  $-\text{CO}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  und  $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$ .

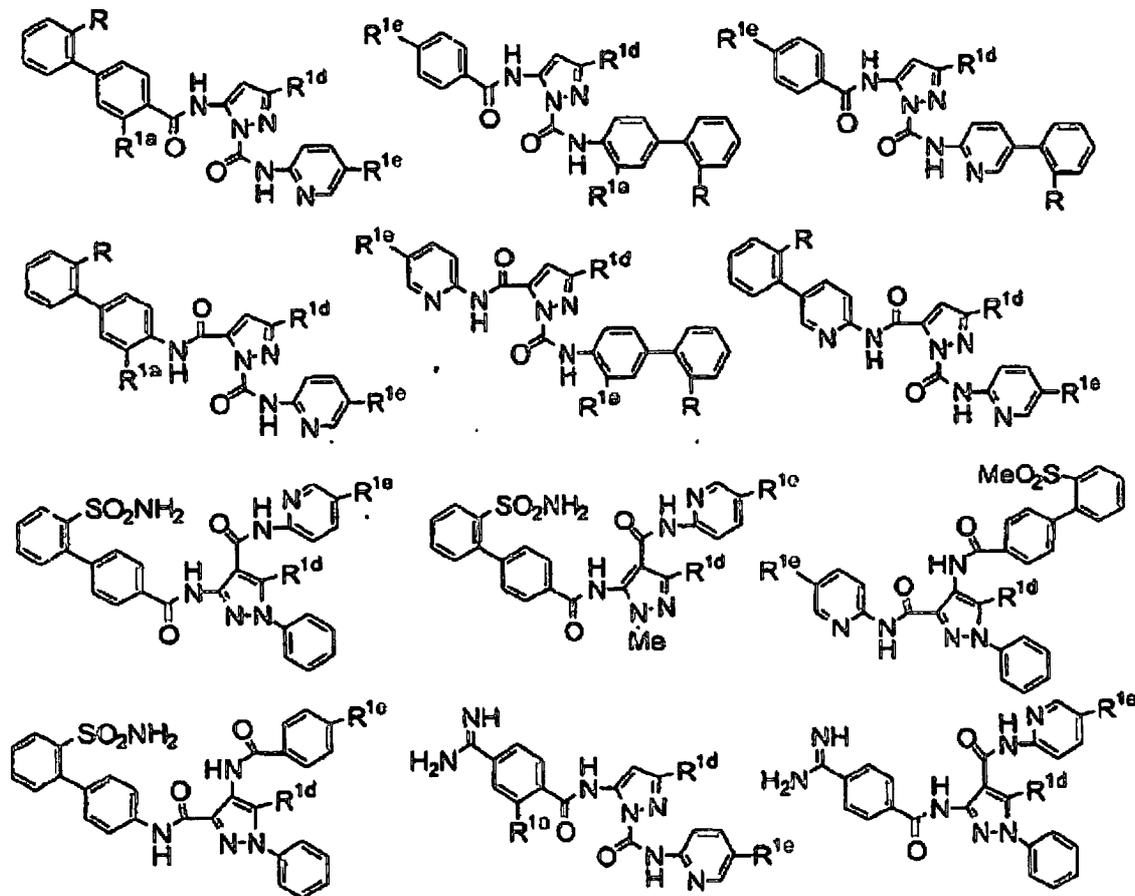


R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0048] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der folgenden Formeln bereit, die die Verbindungen mit bevorzugten Substituenten für G darstellen, insbesondere wenn G eine Pyrazolringstruktur ist.



wobei:

R ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von: -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> und -SO<sub>2</sub>Me;

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl und Br;

R<sup>1d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

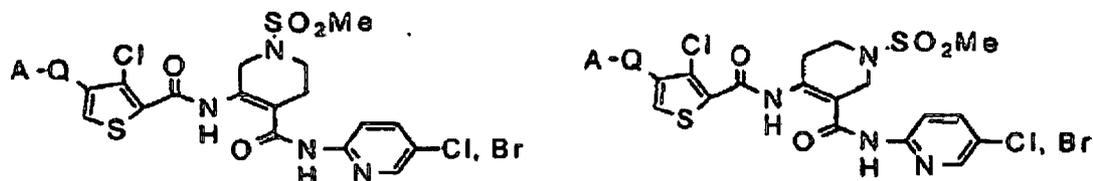
-H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> und -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; und

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

-Cl und Br;

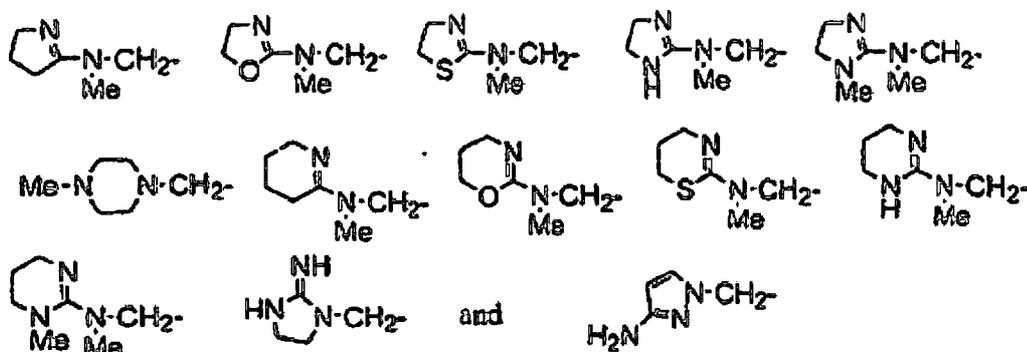
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0049]** In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der folgenden Formeln bereit, die die Verbindungen mit bevorzugten Substituenten für A-Q gemeinsam genommen darstellen, wenn der Rest der Verbindungsstruktur die eine der folgenden Formeln aufweist.



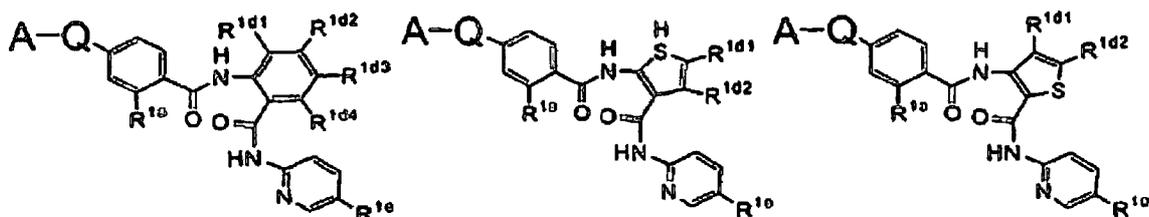
wobei:

A-Q zusammengenommen ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



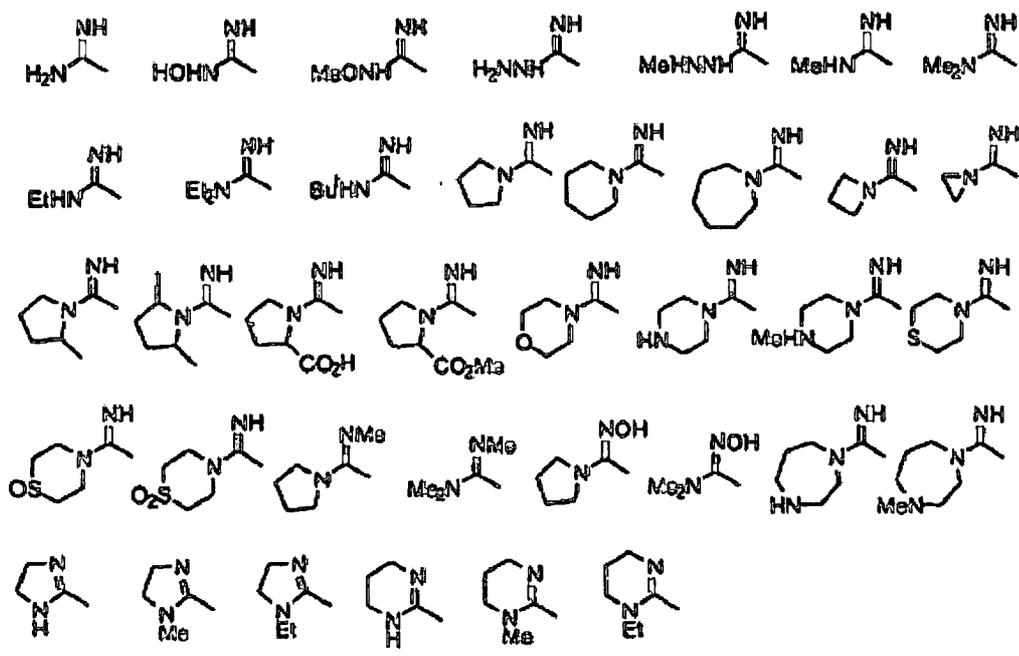
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0050]** In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung bereit gemäß der Formel:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:



wobei A-Q wahlweise ferner mit mindestens einer Z'-Gruppe substituiert sein kann, wobei jede Z'-Gruppe unabhängig ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, vorzugsweise eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppe, am meisten bevorzugt eine Methylgruppe ist, und wobei jede Z'-Gruppe wahlweise mit einer Hydroxyl-, Carbonsäure- oder Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Estergruppe, vorzugsweise einer Hydroxyl-Carbonsäure- oder Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Estergruppe und am meisten bevorzugt einem Hydroxyl-, Carbonsäure- oder Carbonsäuremethylester substituiert sein kann;

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

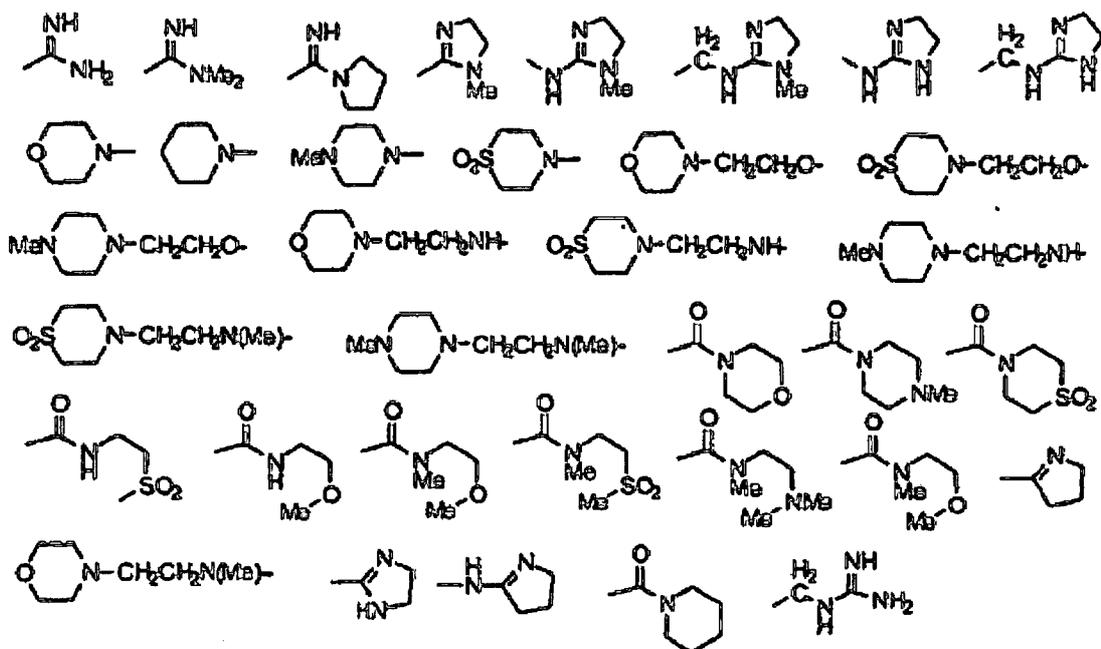
H, -F, -Cl und Br;

R<sup>1d1</sup>, R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d4</sup> unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br, -Me, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

R<sup>13d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -Cl, -F, -Br, -NH<sub>2</sub>, -N(-Me)<sub>2</sub>, -OH, -OMe, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)-OMe, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)-Me, -C(=O)-N(Me)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(-Me)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>C(=O)-OMe, -OCH<sub>2</sub>C(=O)-NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(=O)-N(-Me)<sub>2</sub>.

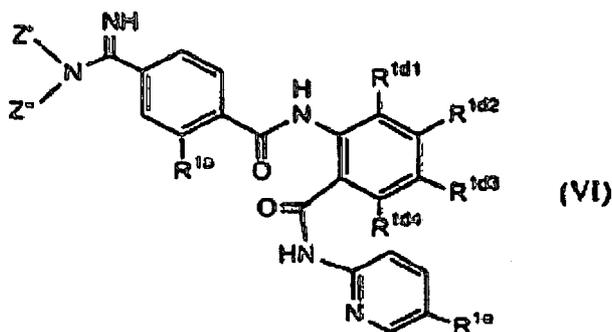


R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0051] In einem weiteren Ausführungsbeispiel stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel VI bereit:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0052] In Formel VI:

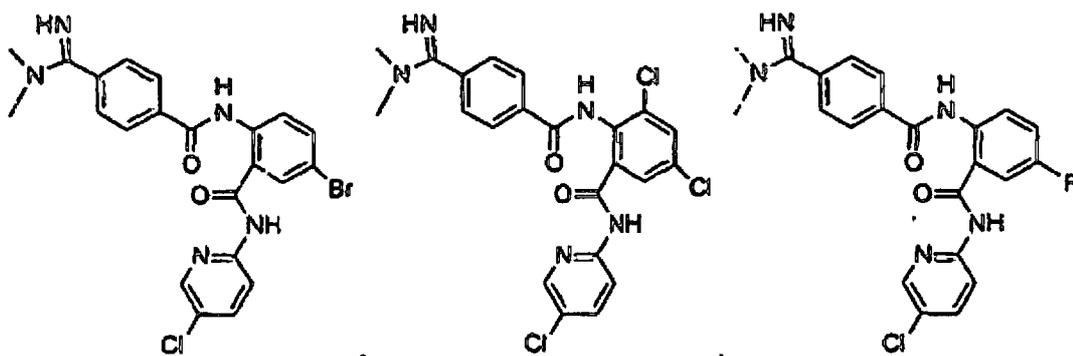
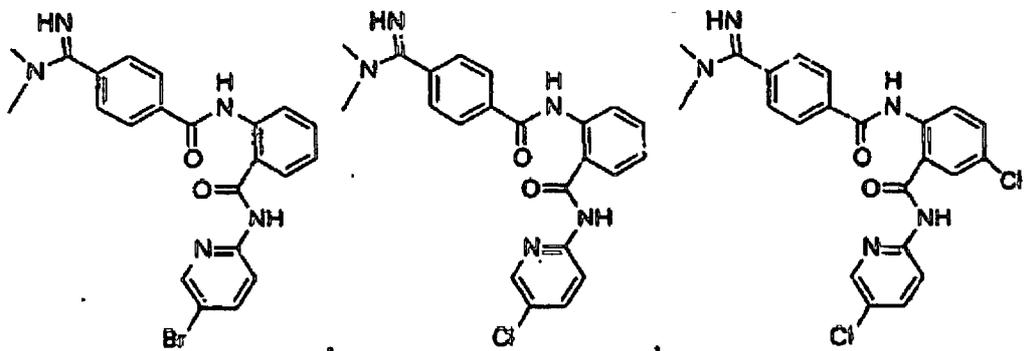
sind Z' und Z'' jeweils unabhängig eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, vorzugsweise eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppe, am meisten bevorzugt eine Methylgruppe; wobei Z' und Z'' wahlweise mit einer Hydroxyl-, Carbonsäure- oder Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Estergruppe, vorzugsweise einer Hydroxyl-, Carbonsäure- oder Carbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Estergruppe und am meisten bevorzugt einem Hydroxyl-, Carbonsäure- oder Carbonsäuremethylester substituiert sein können; R<sup>1a</sup> ist ein Element, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl und Br ausgewählt ist;

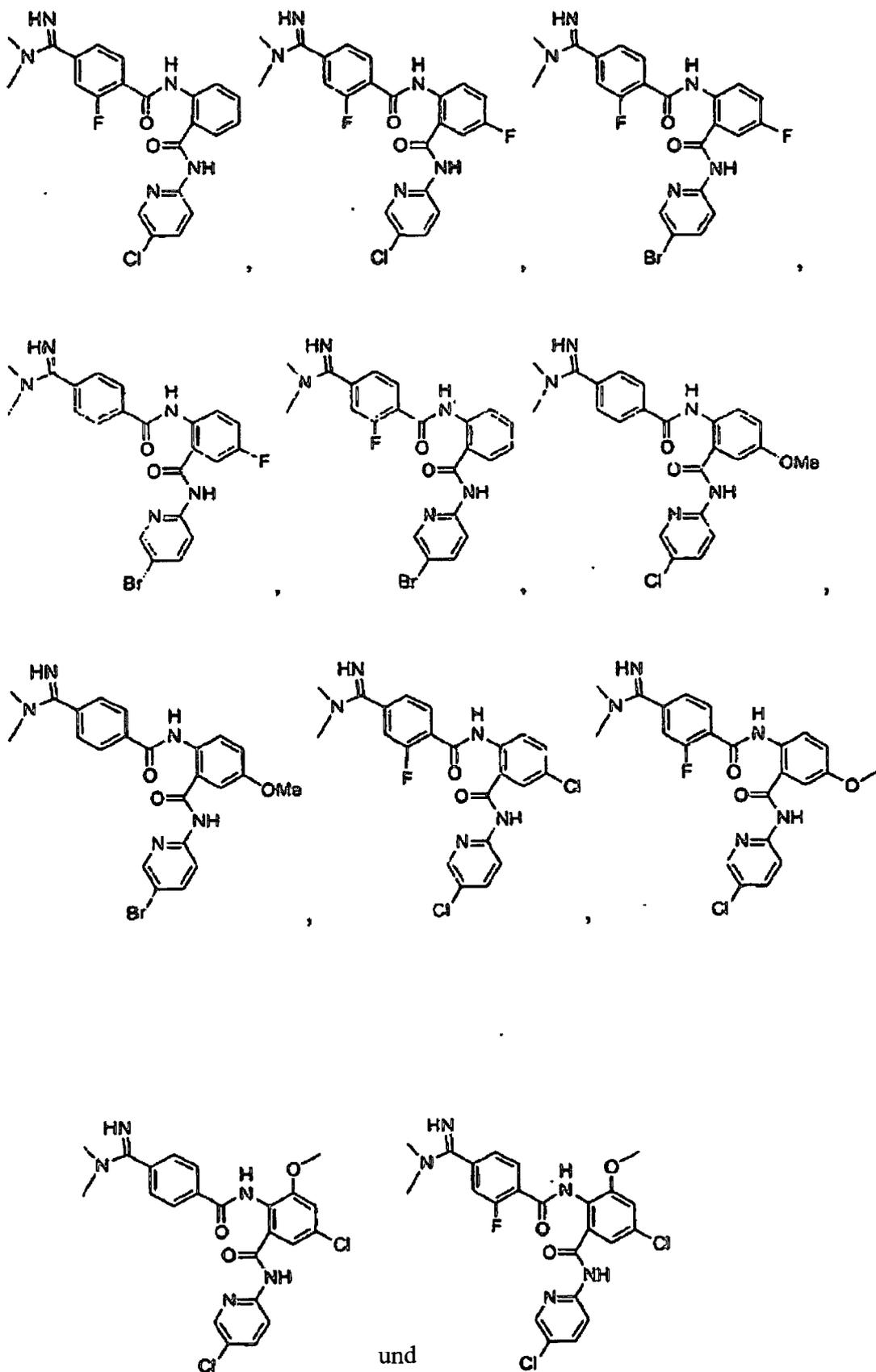
R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d4</sup> sind jeweils H;

R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d3</sup> sind jeweils unabhängig ein Element, das aus der Gruppe von H, -Cl, -F, -Br, -OH und -OMe ausgewählt ist; und

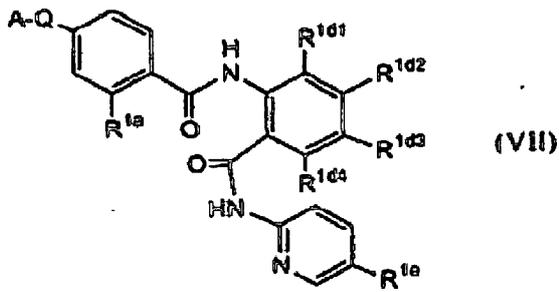
R<sup>1e</sup> ist ein Element, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist.

[0053] Beispiele von geeigneten Verbindungen der Formel VI, wie vorstehend beschrieben, umfassen, sind jedoch nicht begrenzt auf:



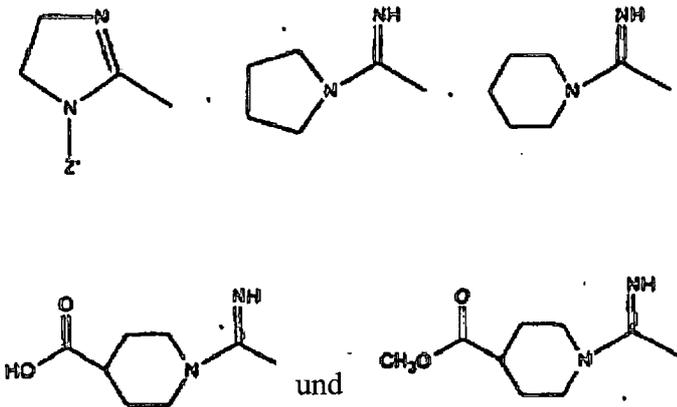


**[0054]** In einem weiteren Ausführungsbeispiel stellt die Erfindung ferner eine Verbindung der Formel VII bereit:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0055]** In Formel VII:  
ist A-Q ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:



wobei Z' wie vorstehend beschrieben ist;

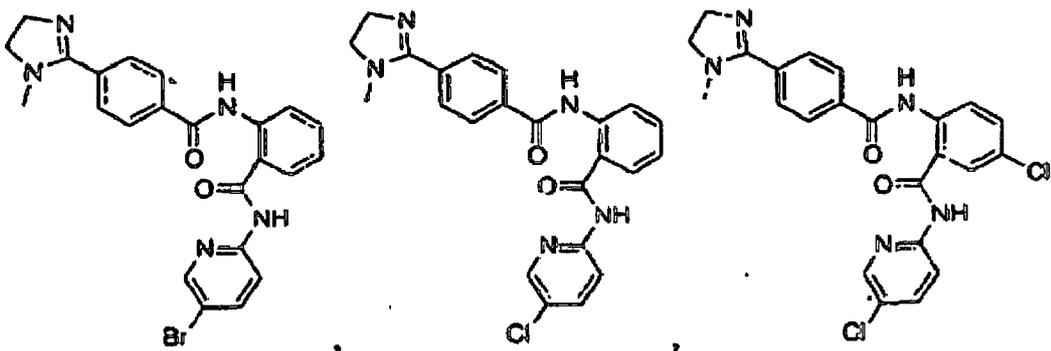
R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl und Br ausgewählt ist;

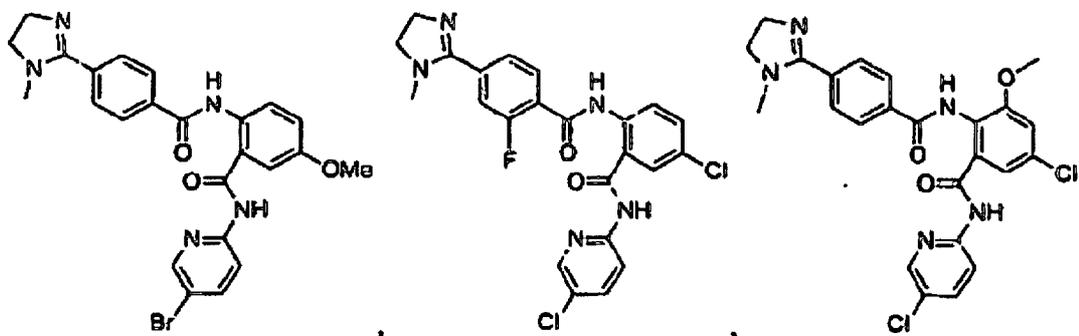
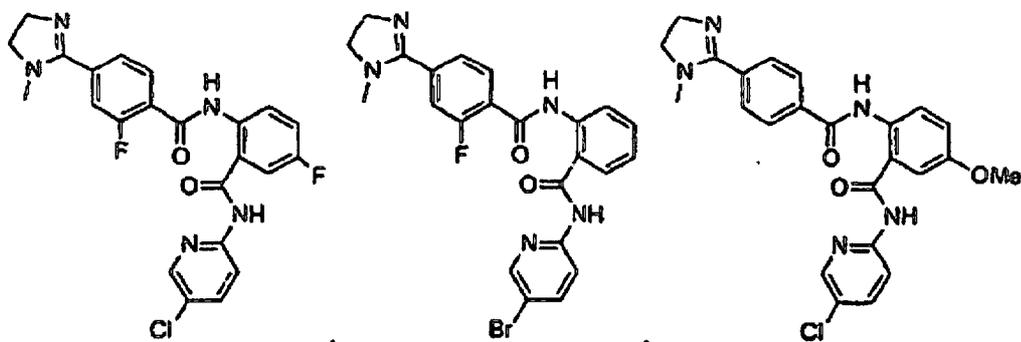
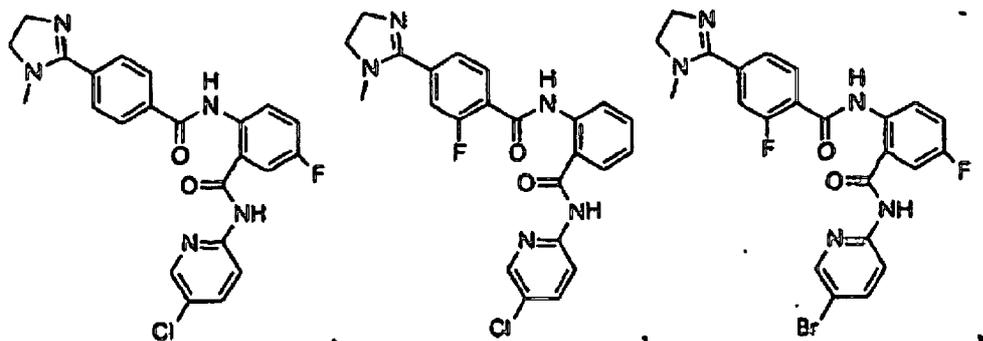
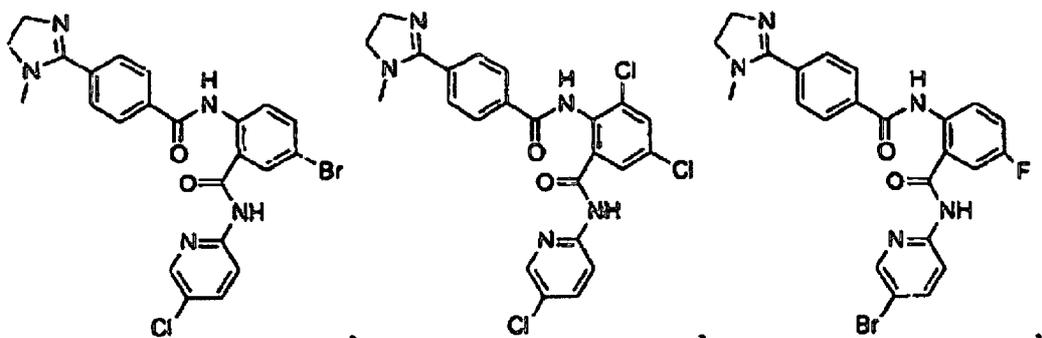
R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d4</sup> jeweils H sind;

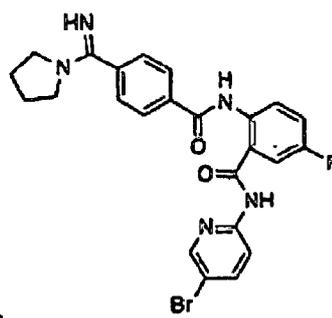
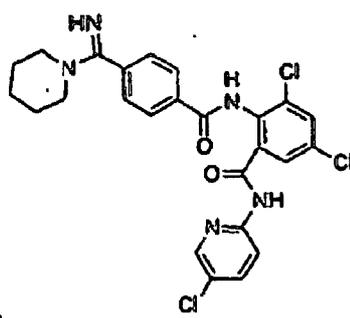
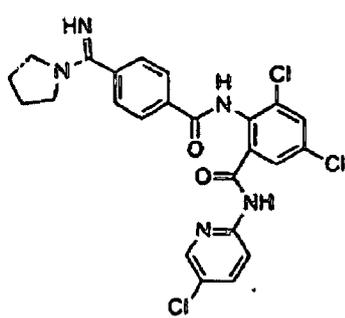
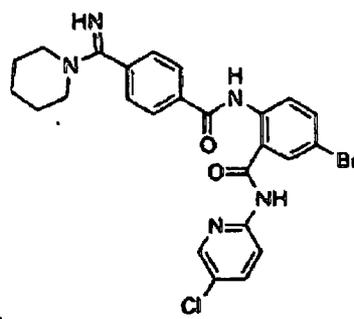
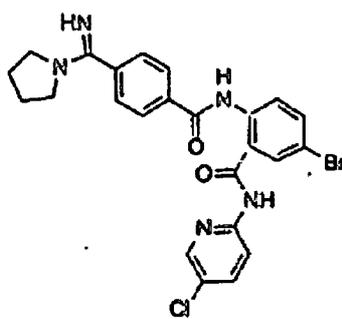
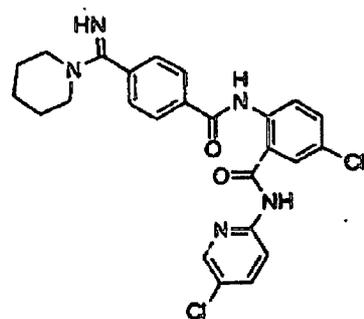
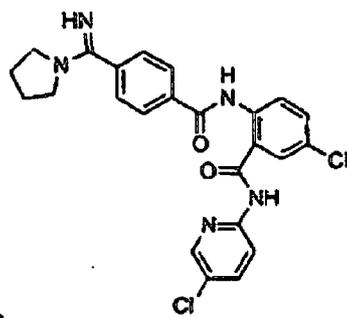
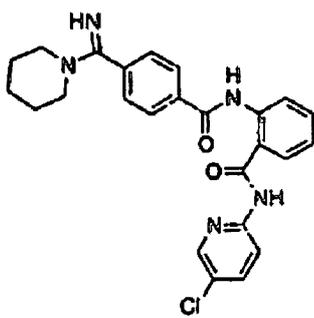
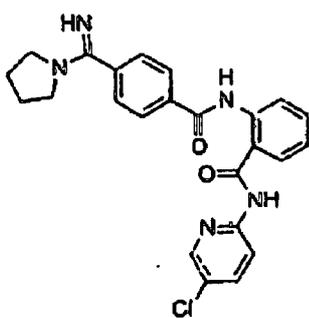
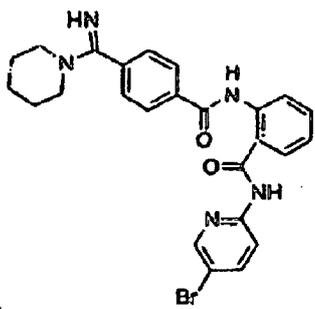
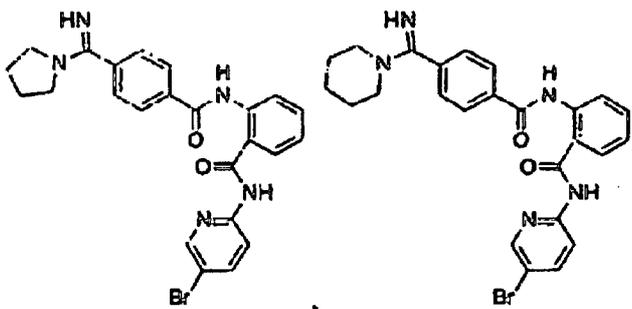
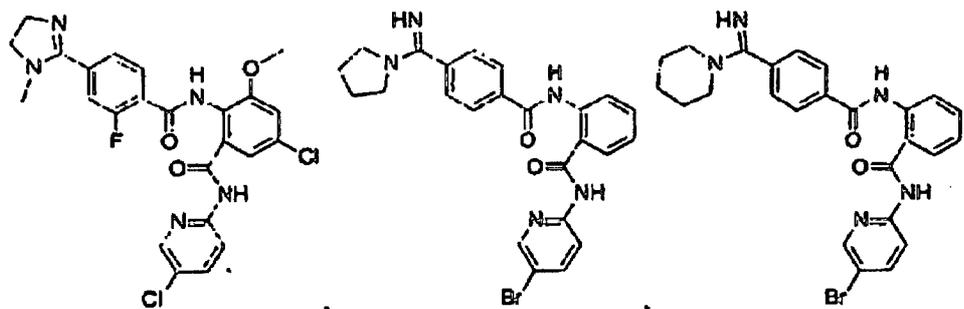
R<sup>1d1</sup> R<sup>1d3</sup> ist und jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe von H, -Cl, -F, -Br, -OH und -OMe ausgewählt ist;

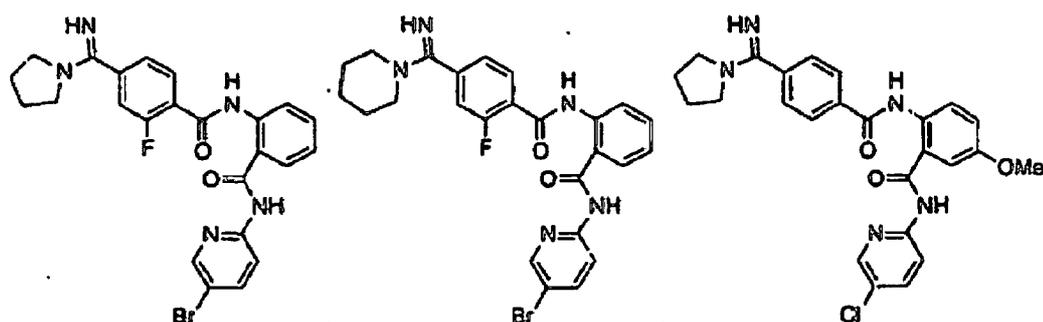
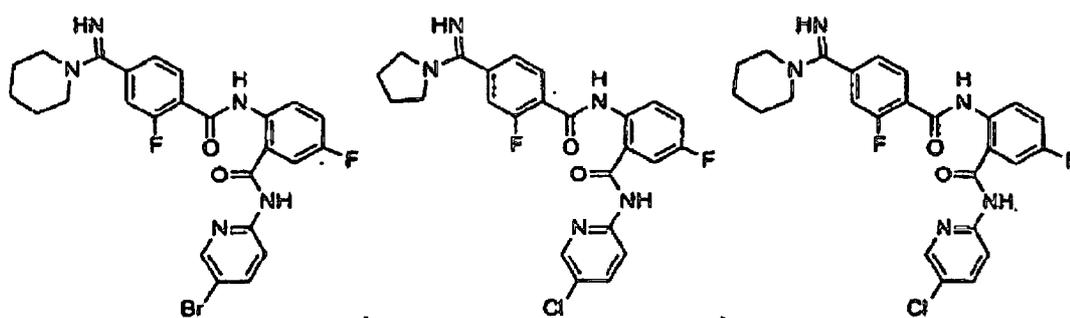
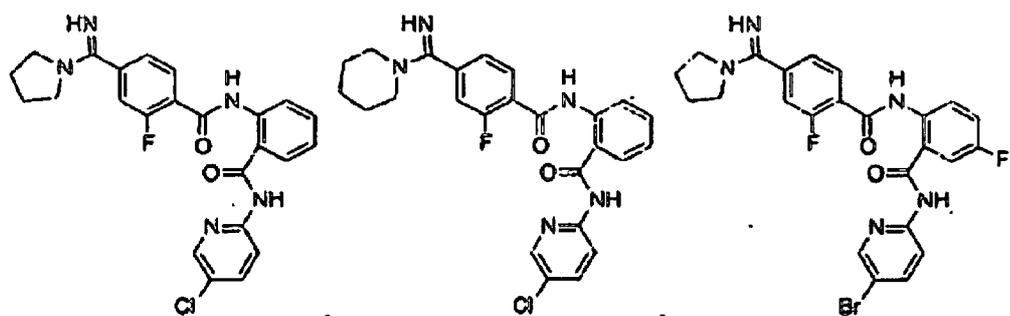
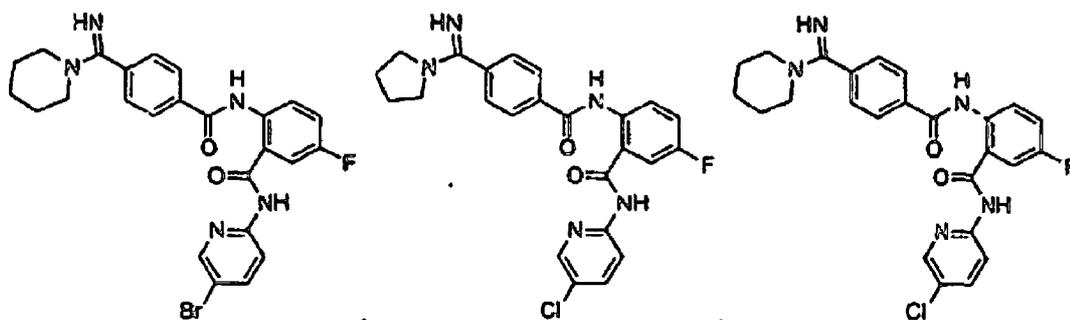
R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist.

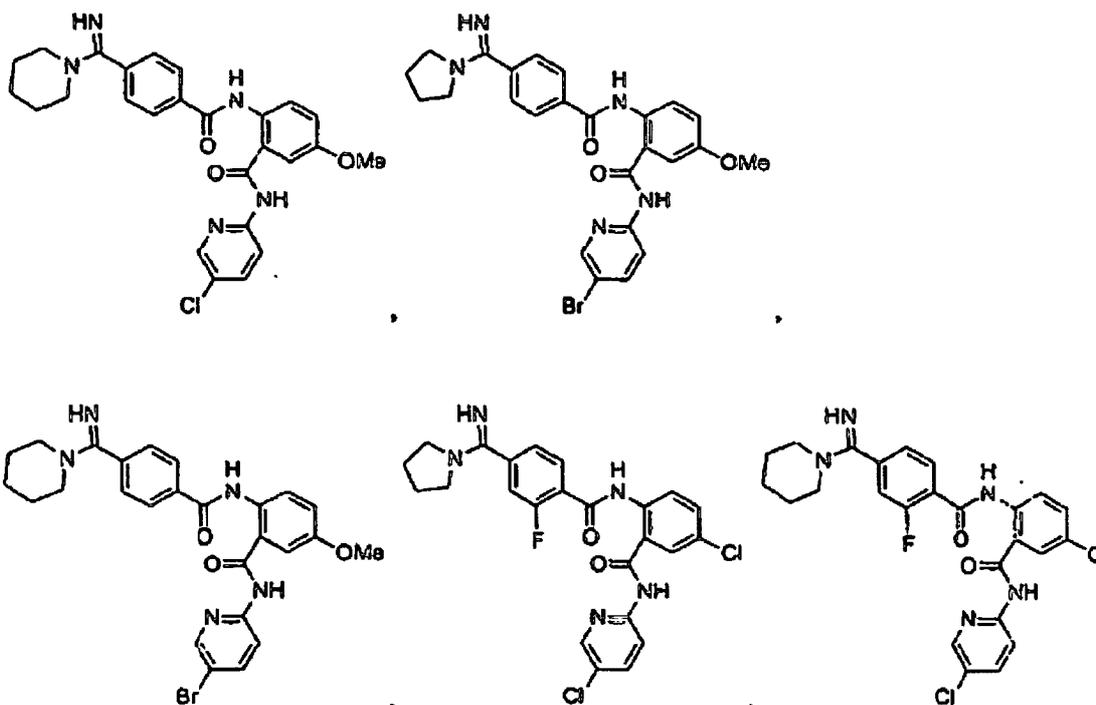
**[0056]** Beispiele von geeigneten Verbindungen der Formel VII, wie vorstehend beschrieben, umfassen, sind jedoch nicht begrenzt auf:



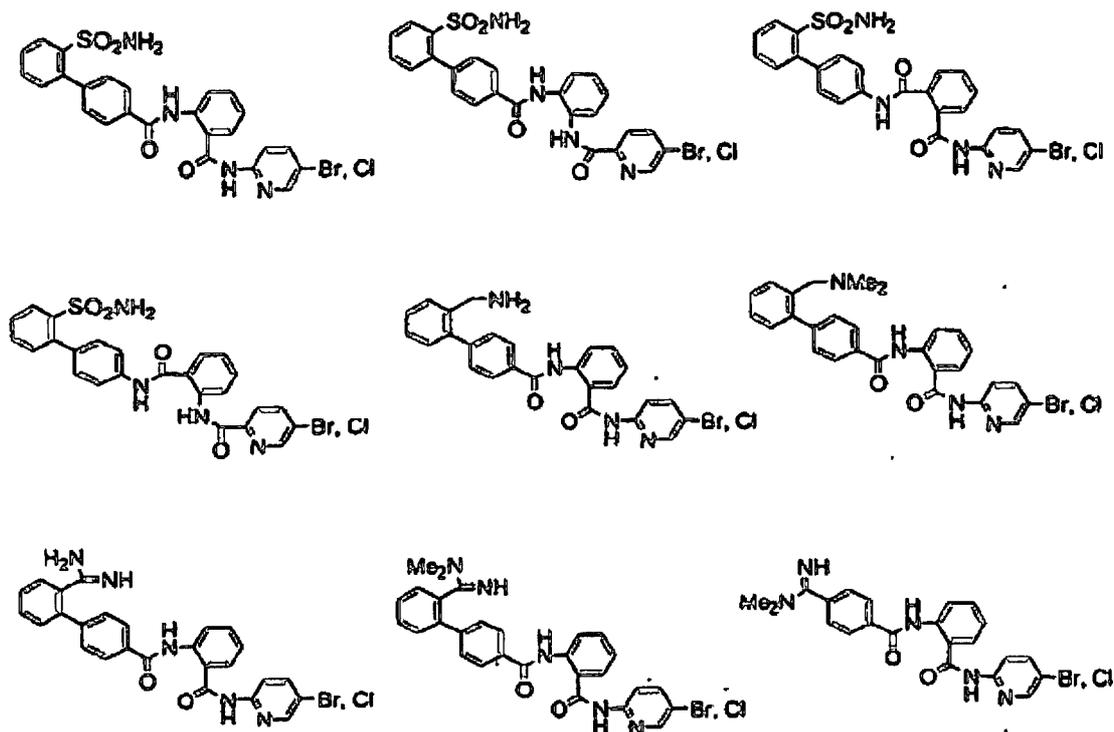


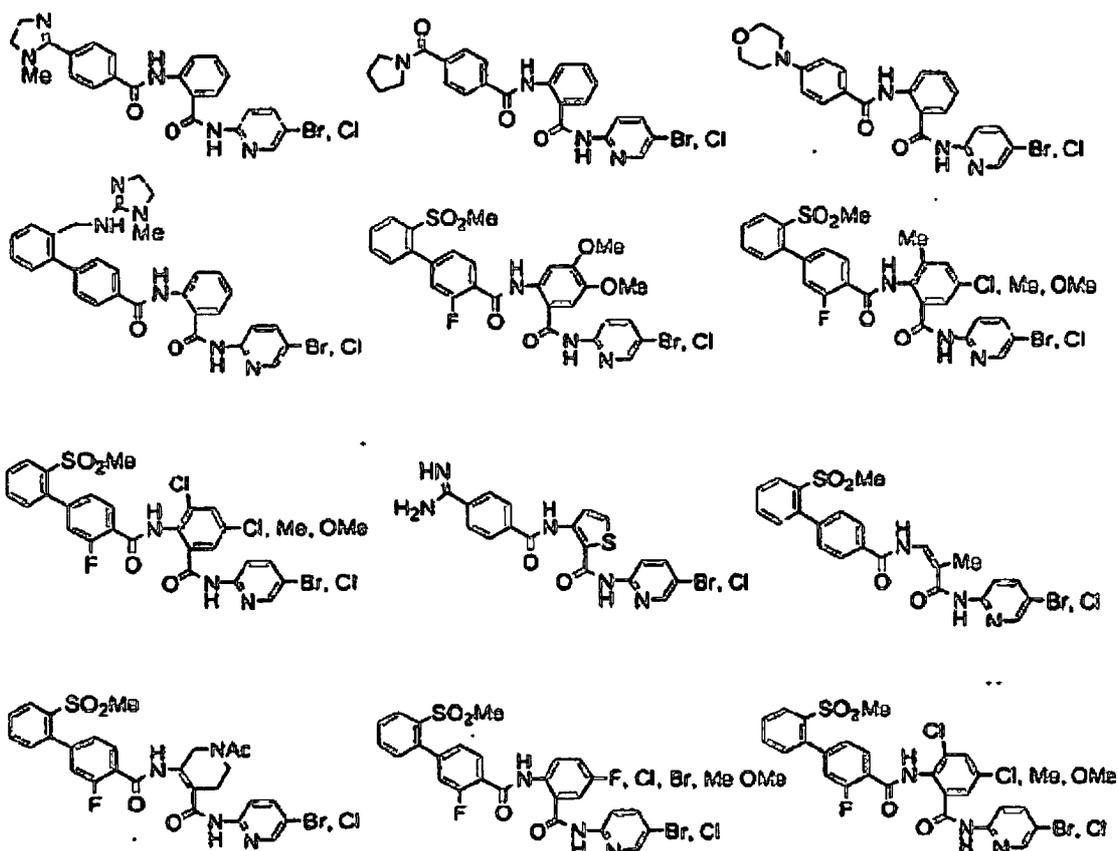






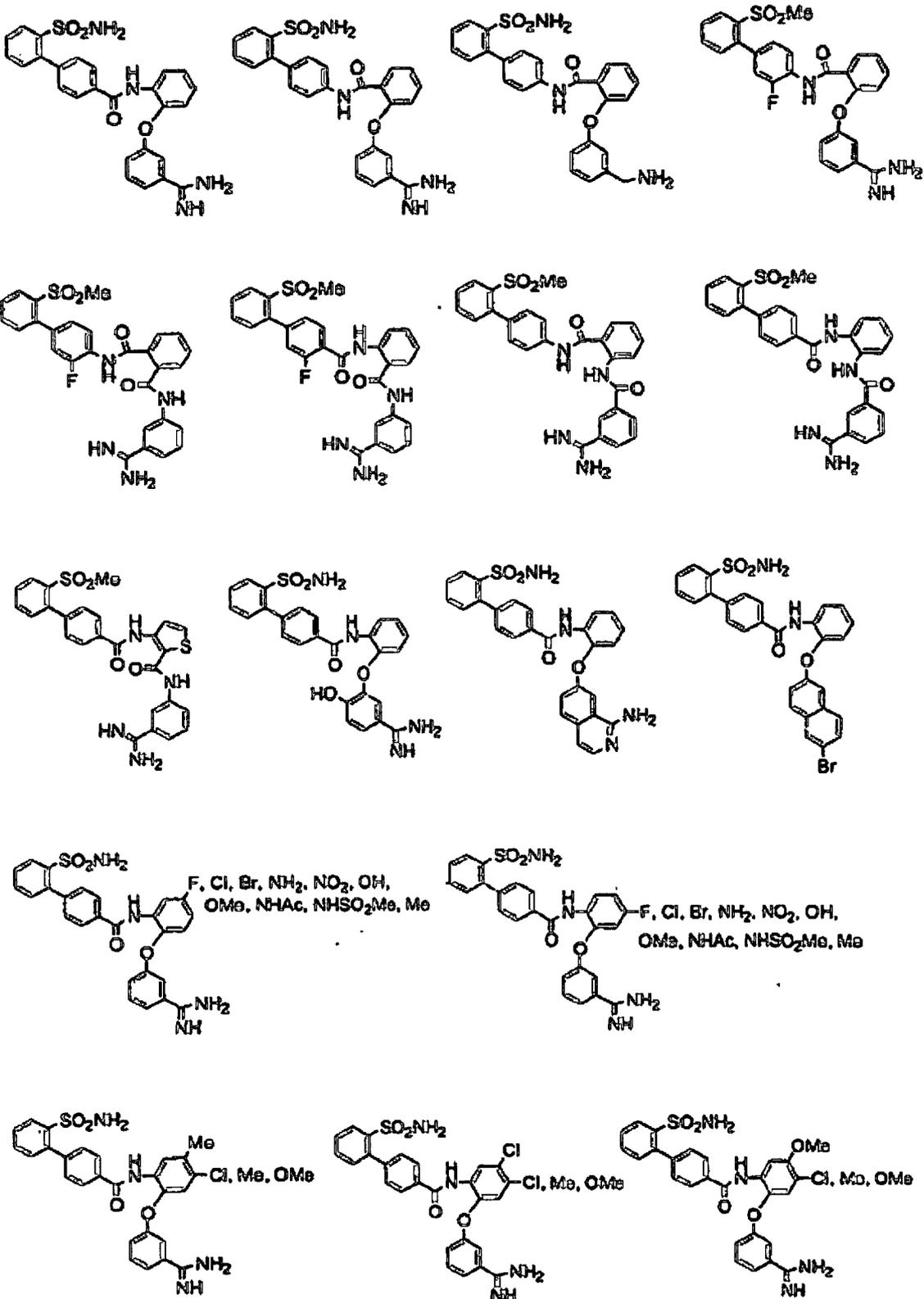
[0057] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung die folgenden Verbindungen bereit:





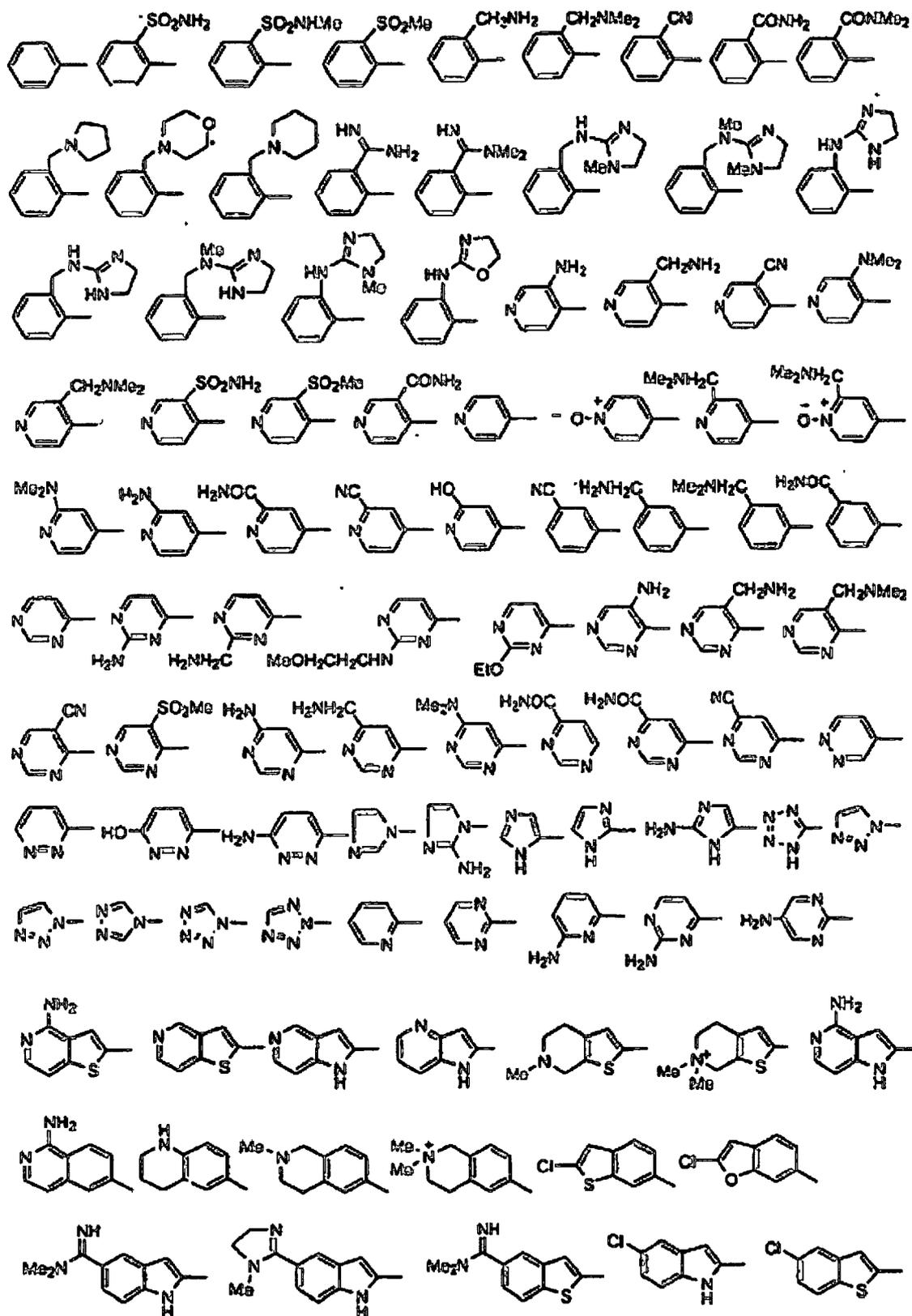
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

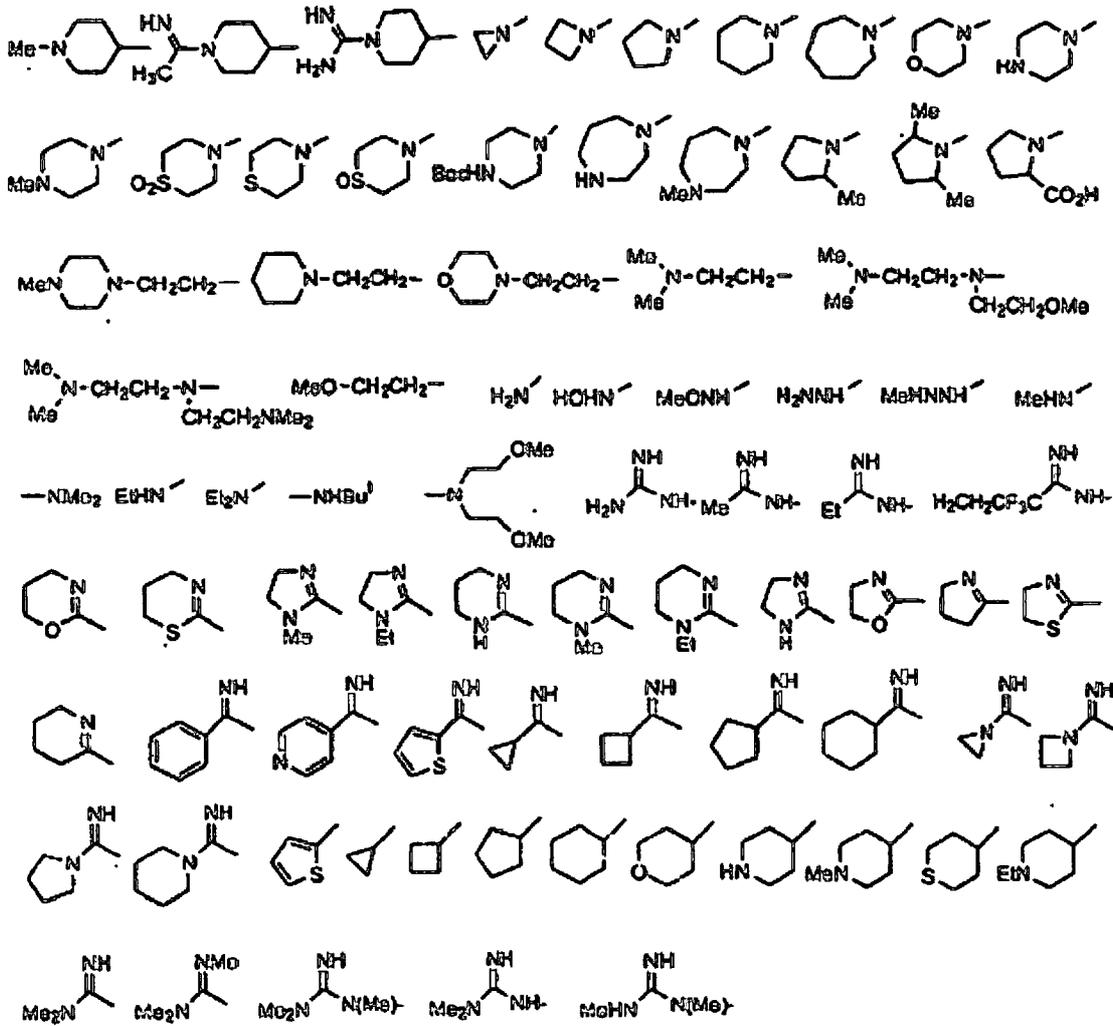
**[0058]** In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel stellt die vorliegende Erfindung die folgenden Verbindungen bereit:



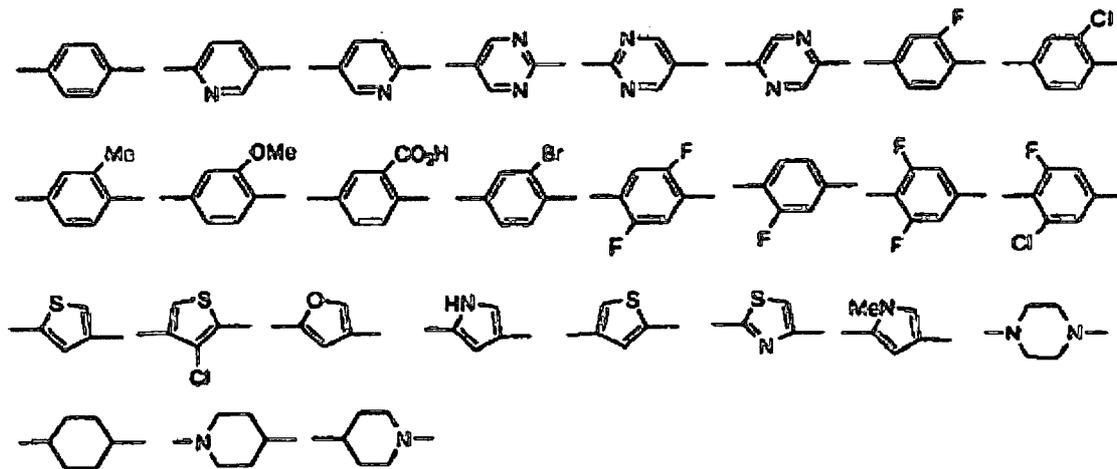
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0059] Die Erfindung stellt auch Verbindungen der Formel Ib, wie vorstehend dargelegt, bereit, wobei: A ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

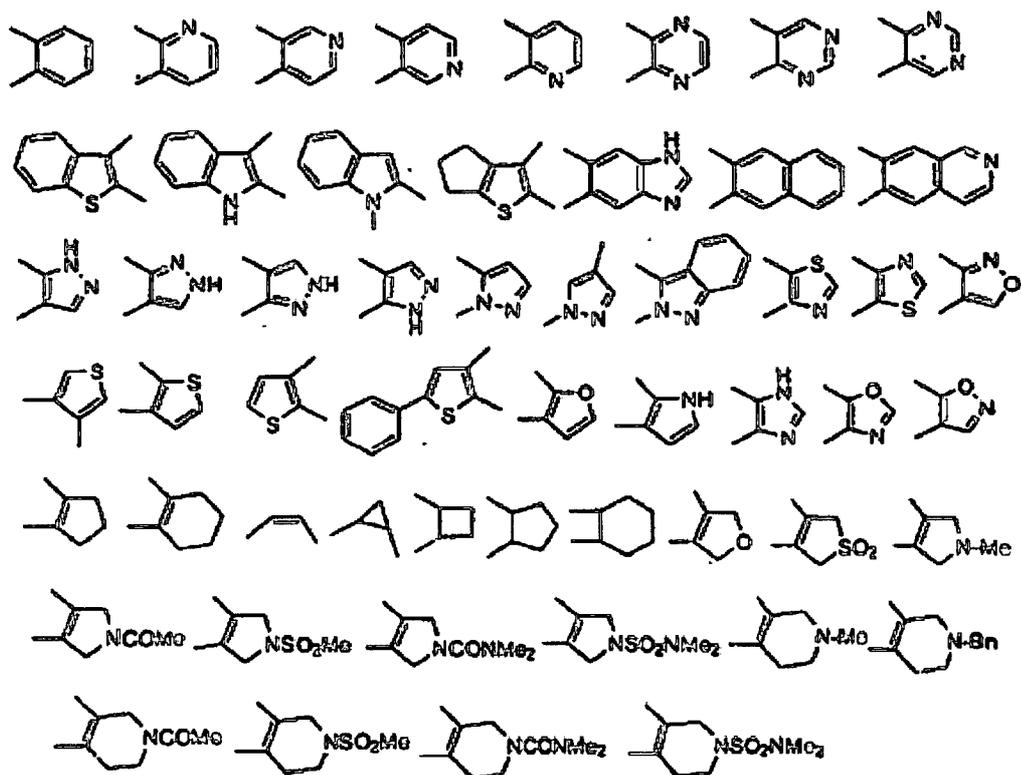




Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
 einer direkten Bindung,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{Me})-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})-$ ,  $-\text{C}(=\text{NMe})-$ ;  
 D eine direkte Bindung ist oder ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

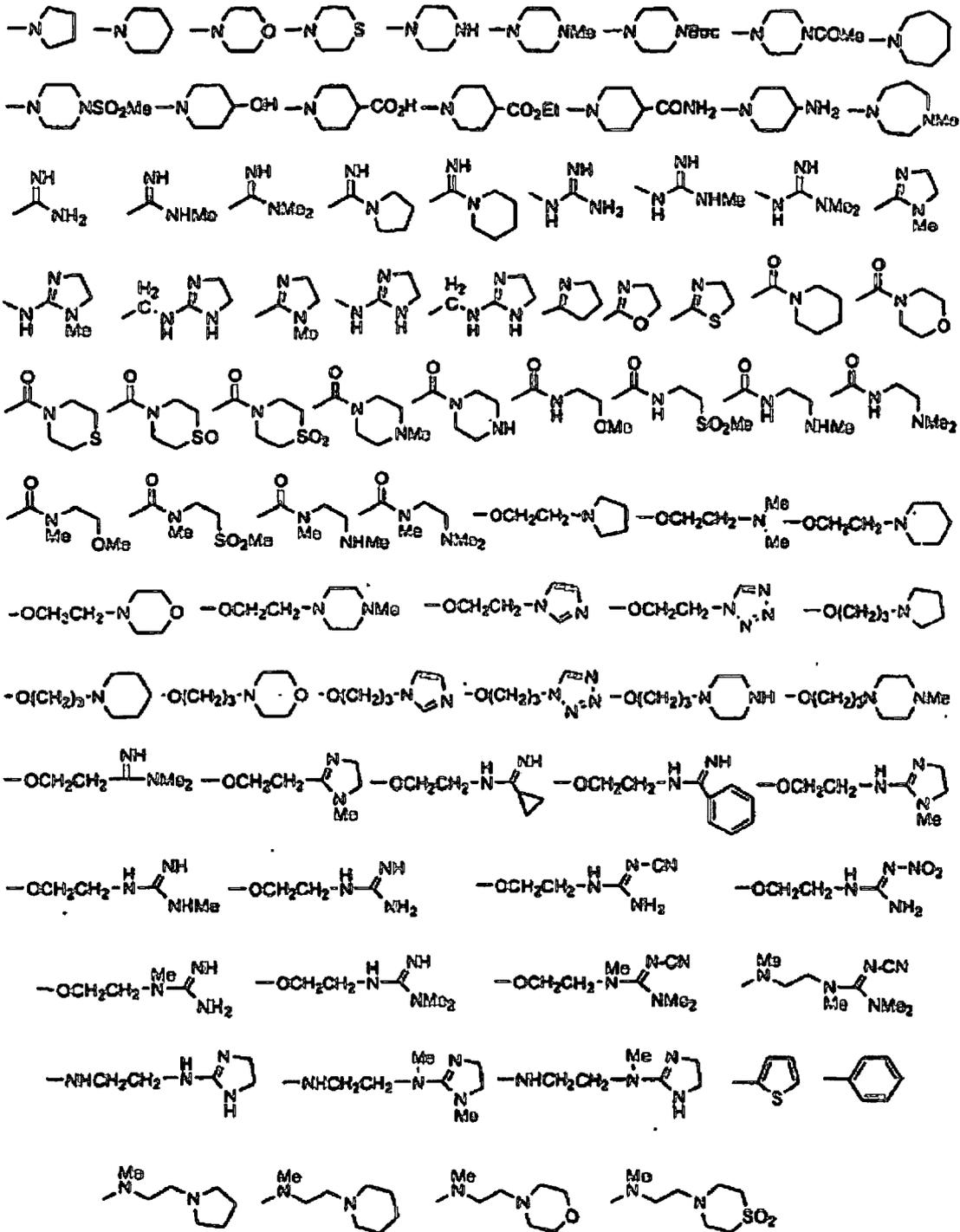


E ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
 einer direkten Bindung,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{CONMe}-$ ,  $-\text{NMeCO}-$ ;  
 G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

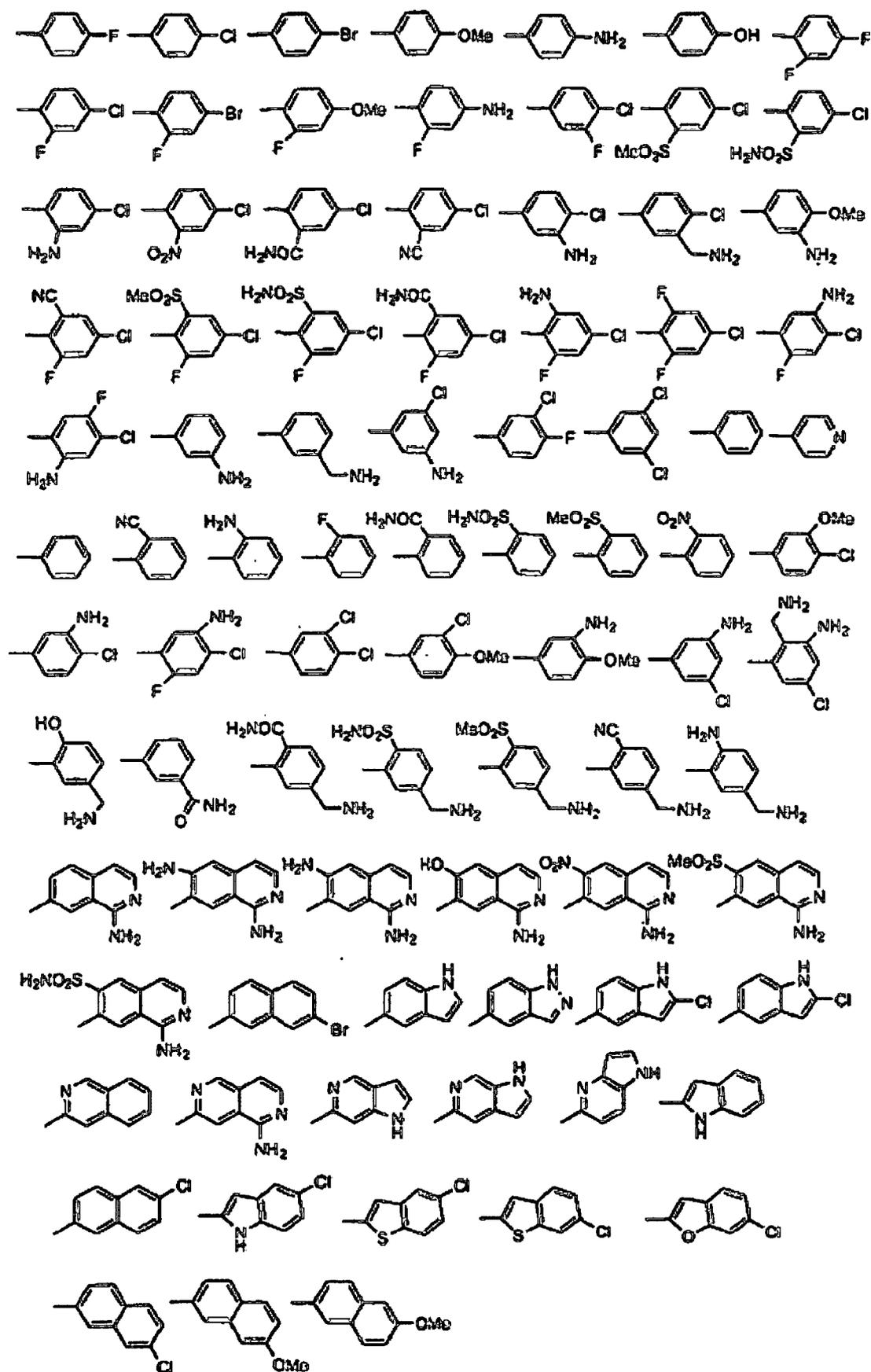


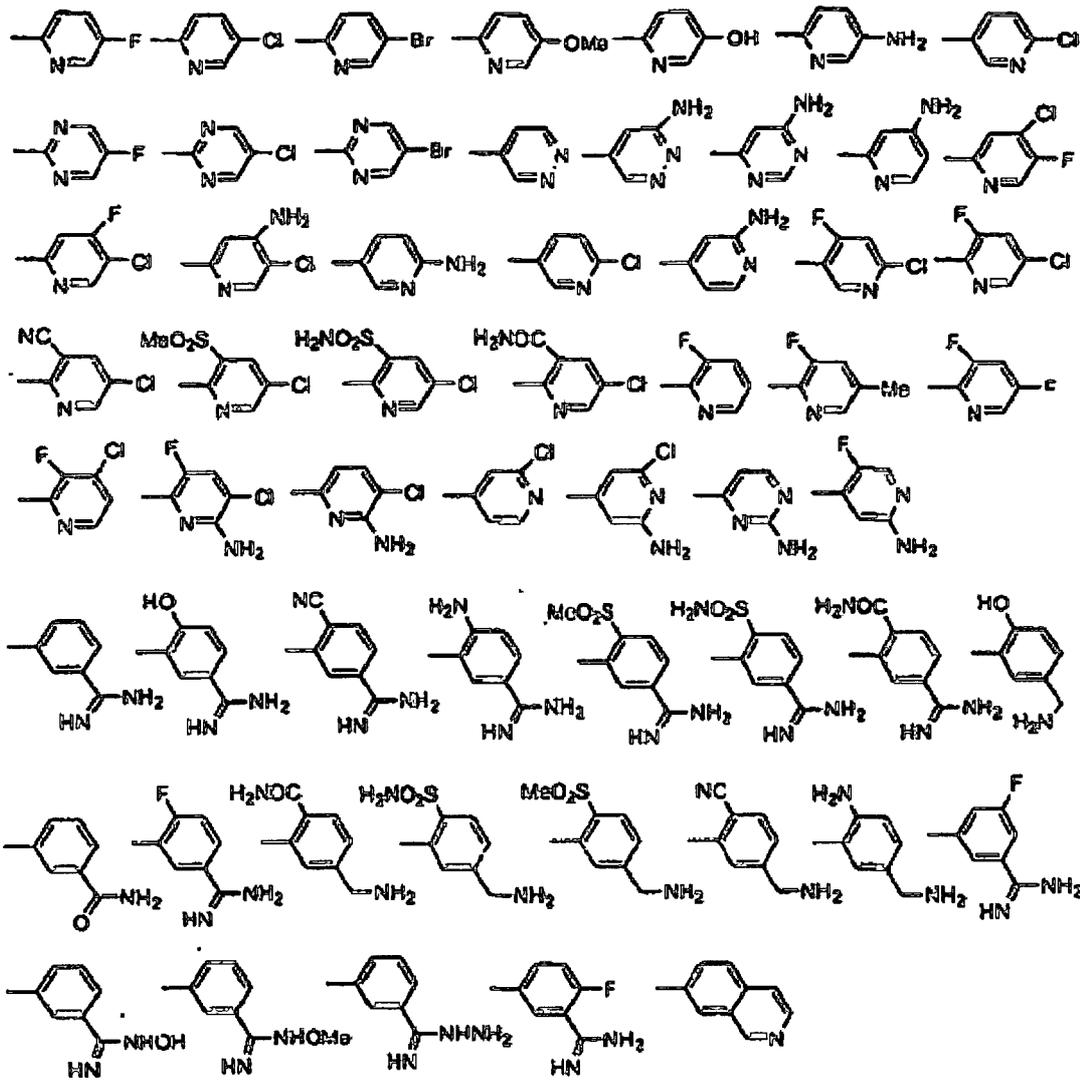
G mit 0-4 R<sup>1d</sup>-Gruppen substituiert ist und jede R<sup>1d</sup>-Gruppe unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -Me, -F, -Cl, -Br, Aryl, Heteroaryl, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHCOMe, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONHMe, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -(NMe)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe,



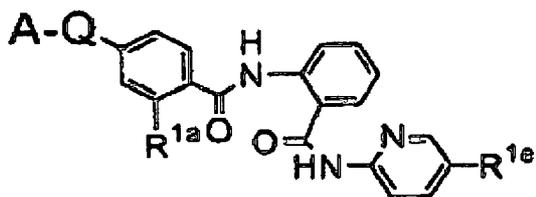
J ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
 einer direkten Bindung, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -O-, -NH-, -C(=O)-NH- und -NH-C(=O)-;  
 X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:





und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0060] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

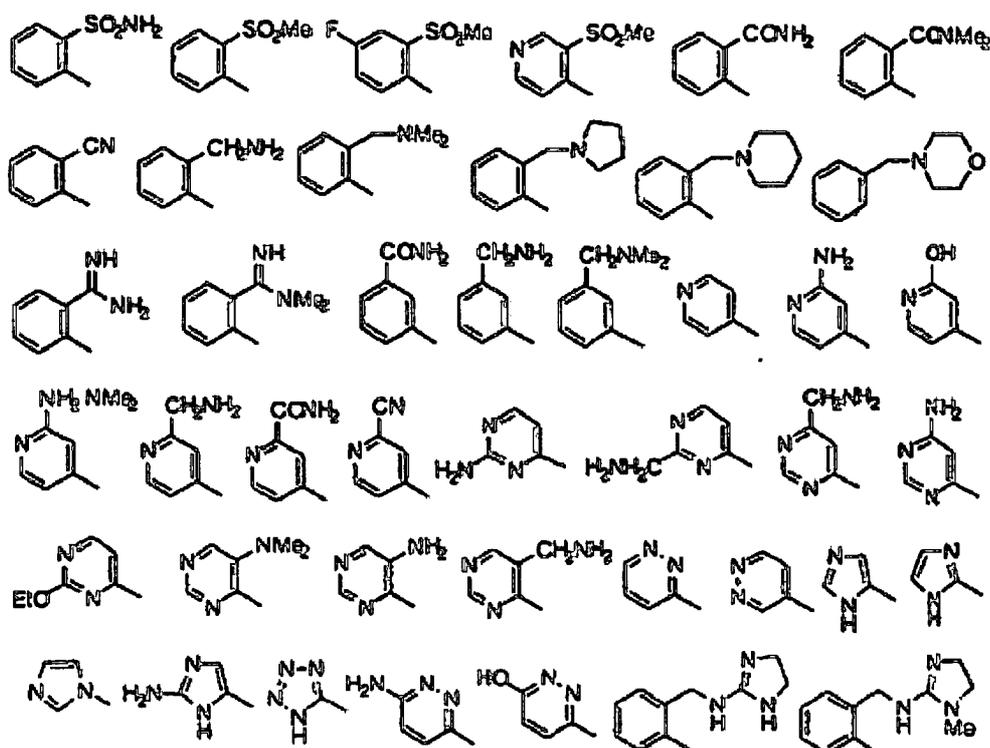
R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl und -Br;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

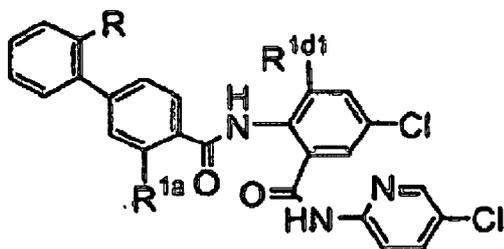
H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OH, -Me, -CF<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; und

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0061] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

R ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

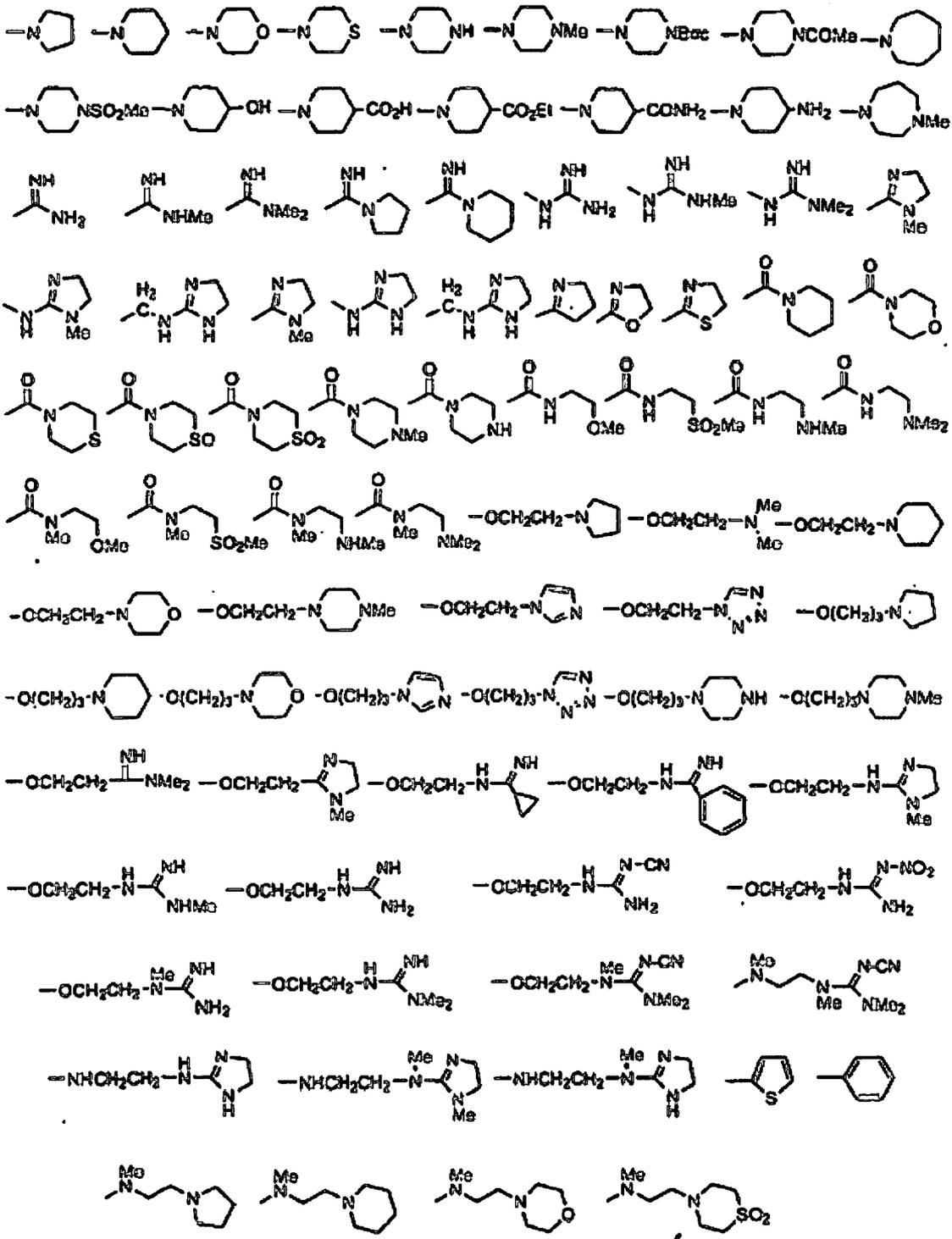
$-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$\text{R}^{1a}$  ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F;

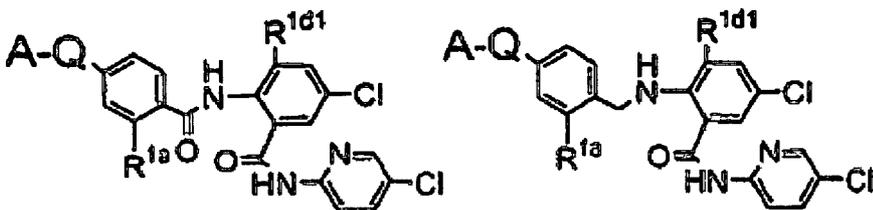
$\text{R}^{1d1}$  ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -Me, -F, -Cl, -Br, Aryl, Heteroaryl,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHCOMe}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONMe}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CONMe}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CONHMe}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CONMe}_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CONHMe}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-(\text{NMe})\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-(\text{NMe})\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{NMe})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-(\text{NMe})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,



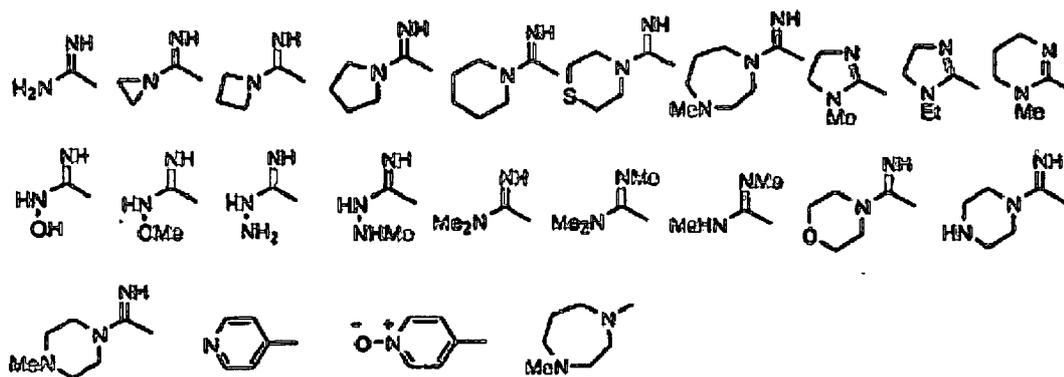
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0062] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

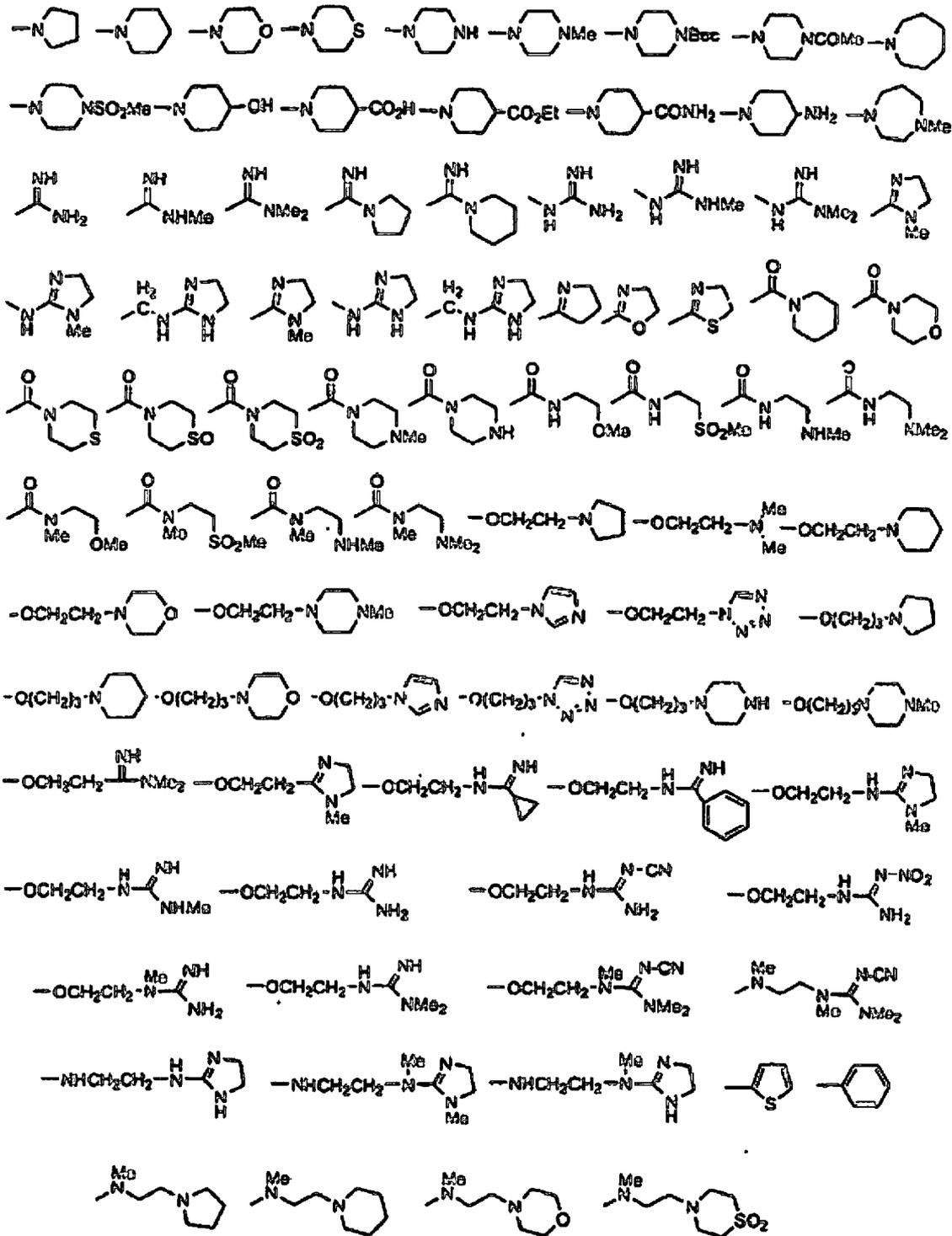


R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F;

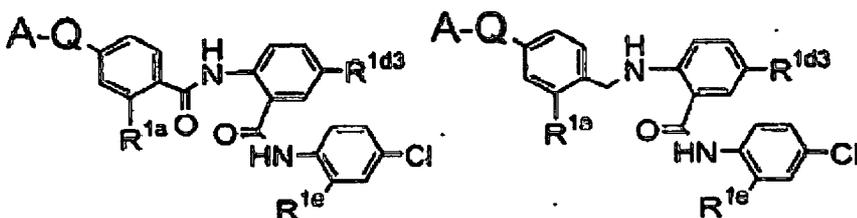
R<sup>1d1</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -Me, -F, -Cl, -Br, Aryl, Heteroaryl, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHCOMe, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONHMe, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -(NMe)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe,



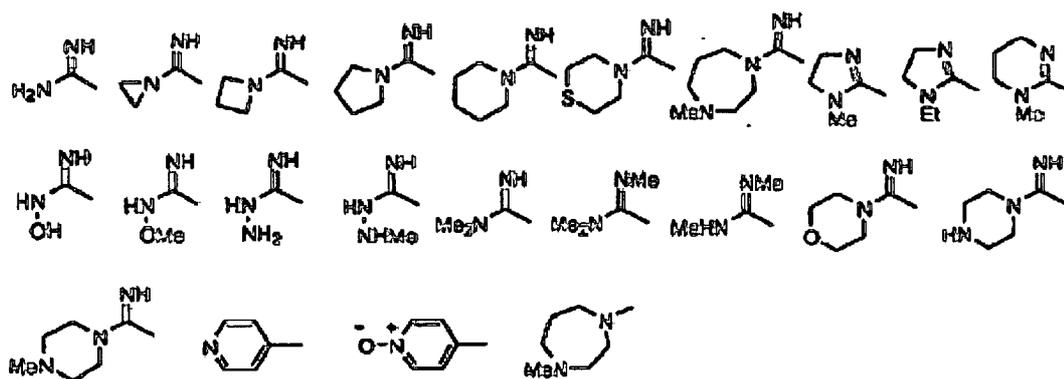
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0063] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

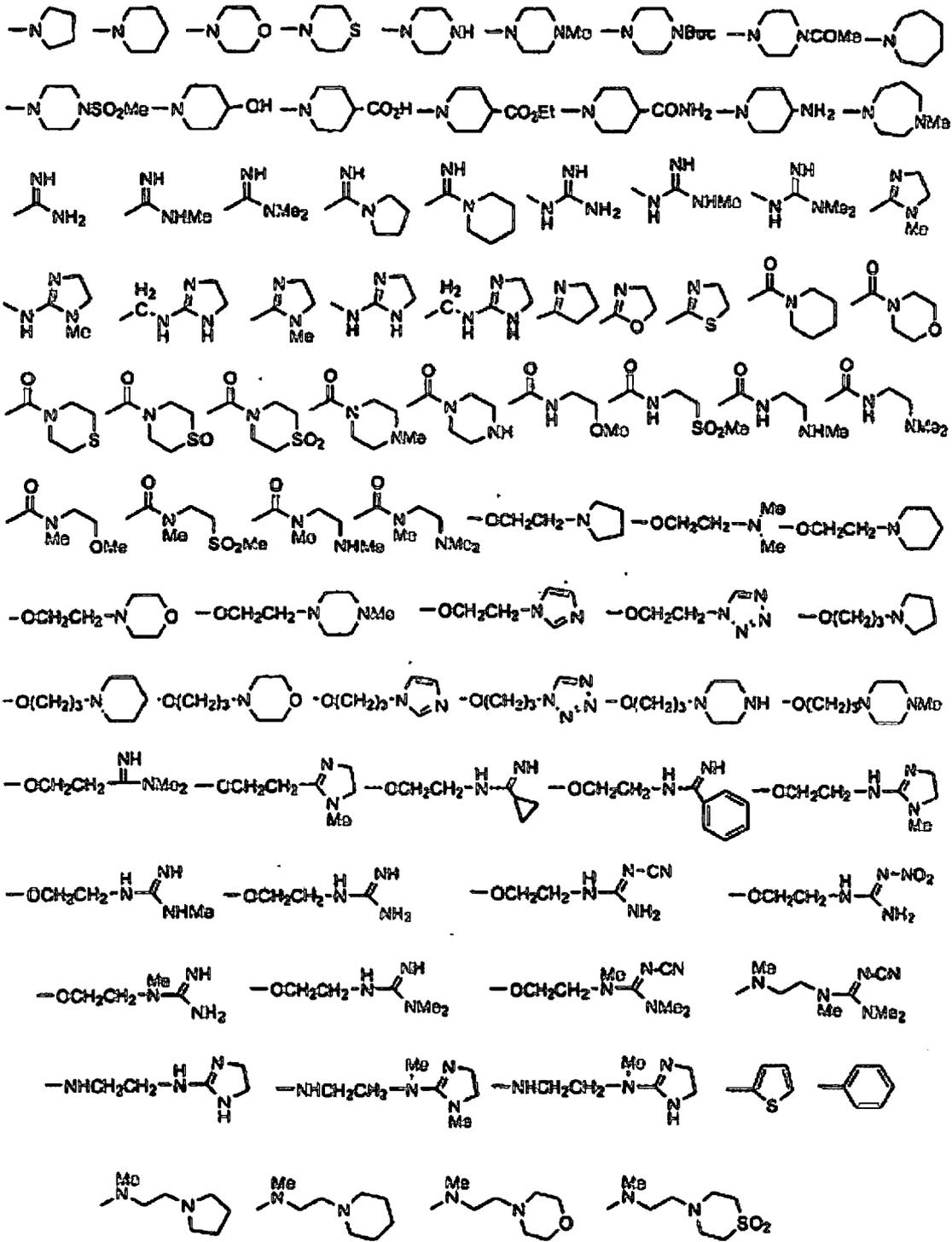
H, -F;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

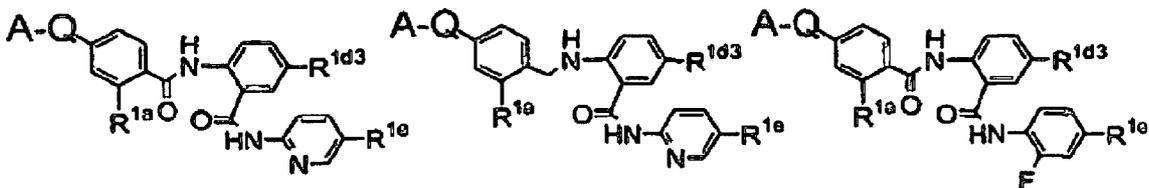
R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -Me, -F, -Cl, -Br, Aryl, Heteroaryl, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHCOMe, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONHMe, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -(NMe)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe,



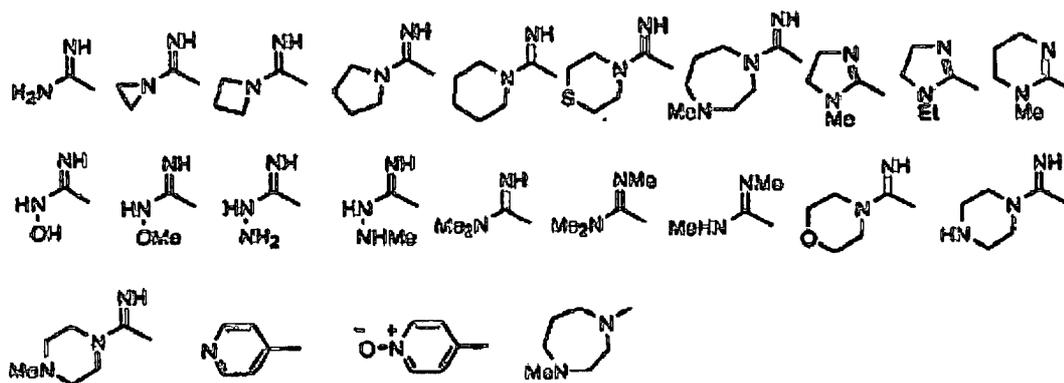
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0064] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

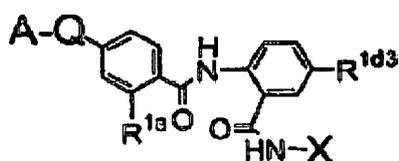
-Cl, -Br;

R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, F, Cl, Br, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

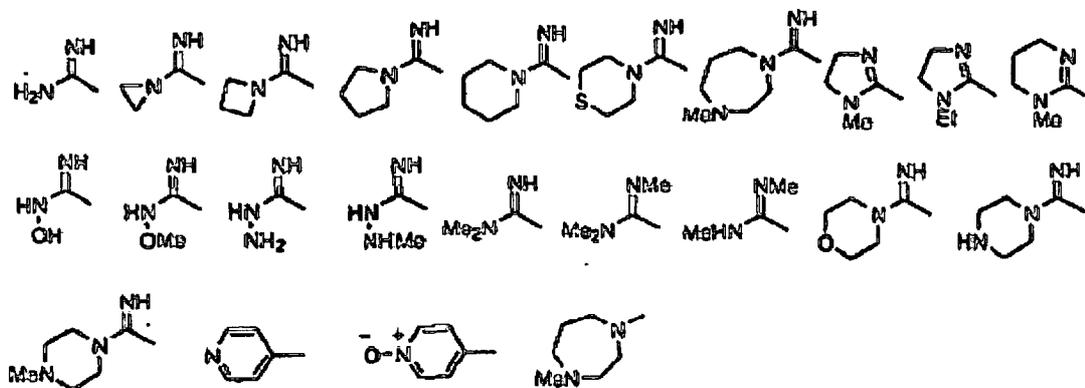
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0065] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



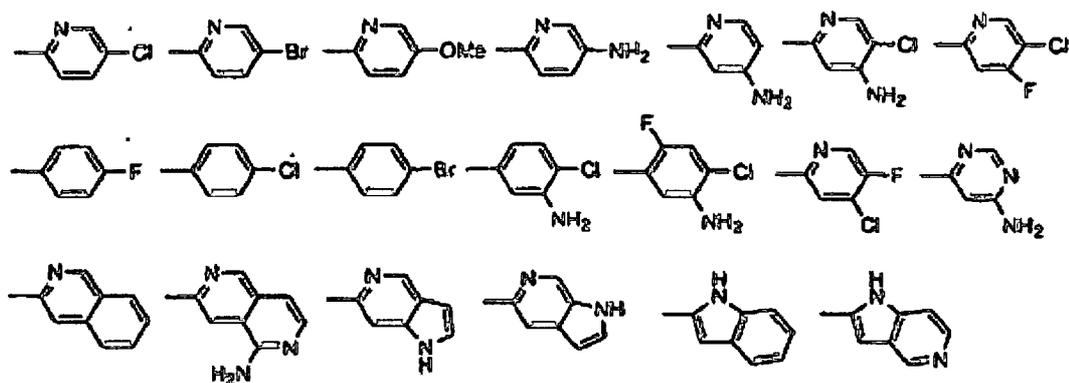
R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F;

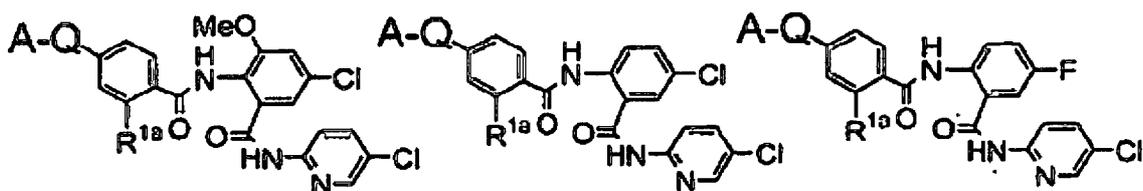
R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHAc, -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

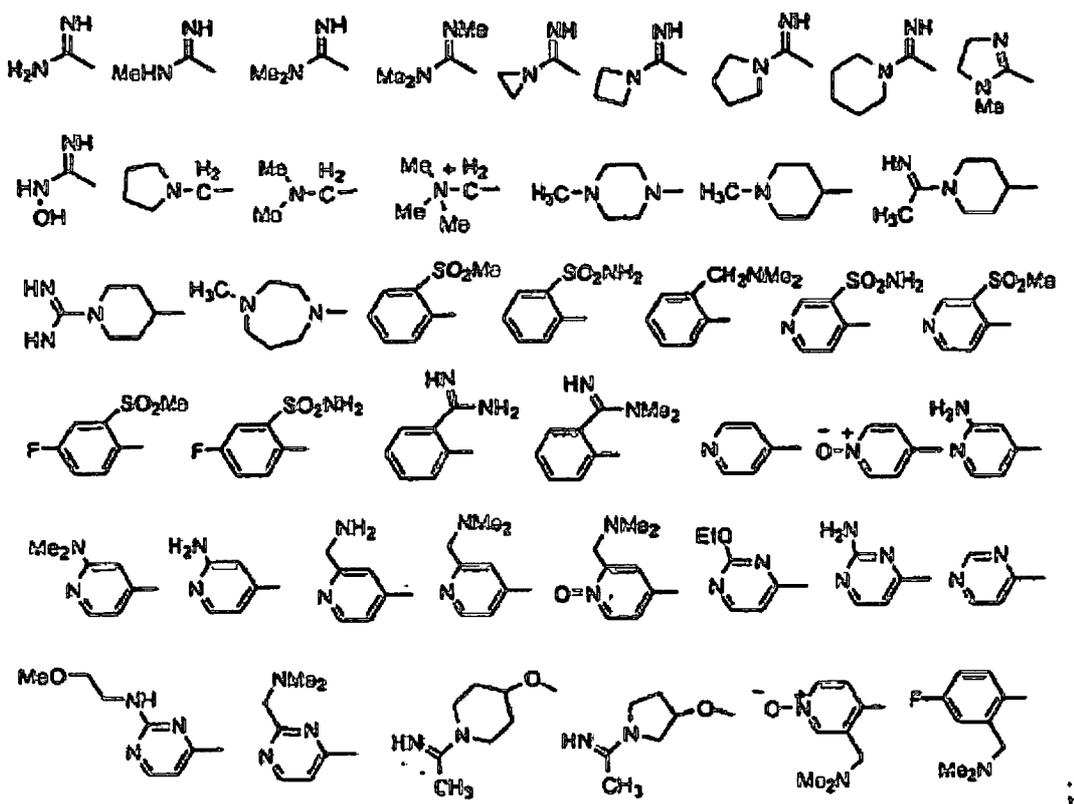


und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



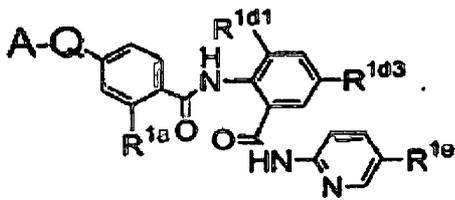
und

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

**[0066]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F;

R<sup>1d1</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -OMe;

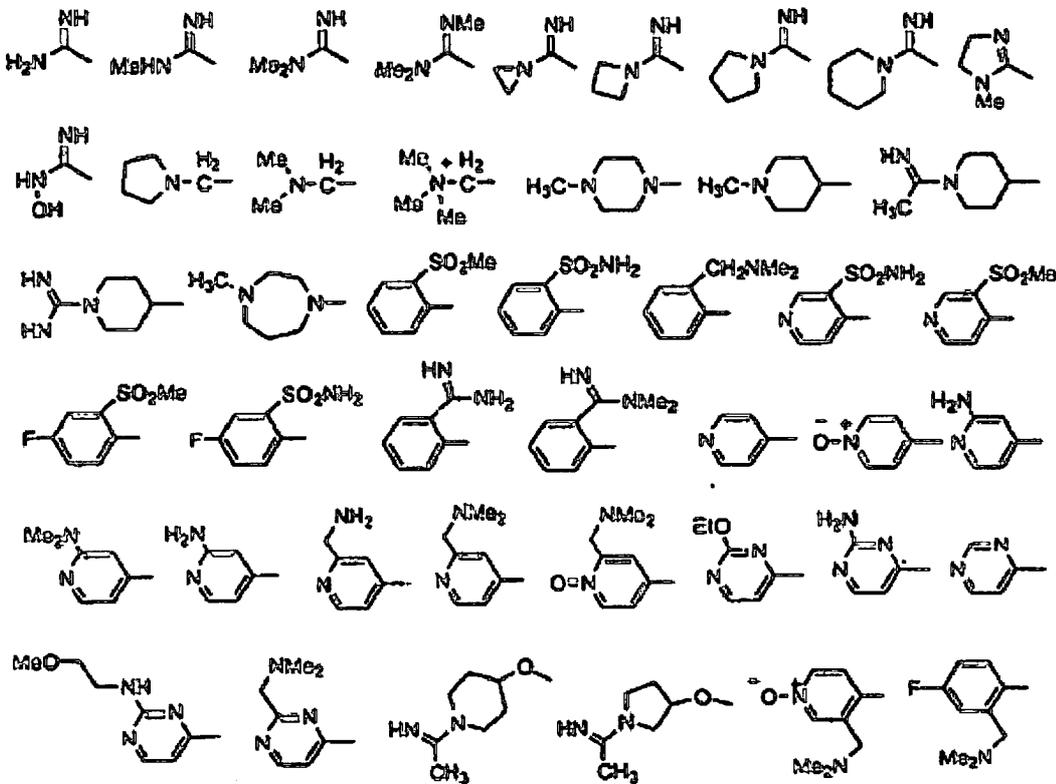
R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

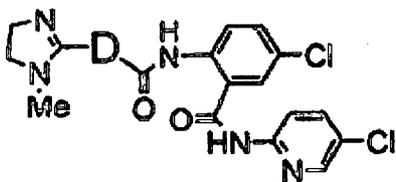
H, -F, -Cl, -Br;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



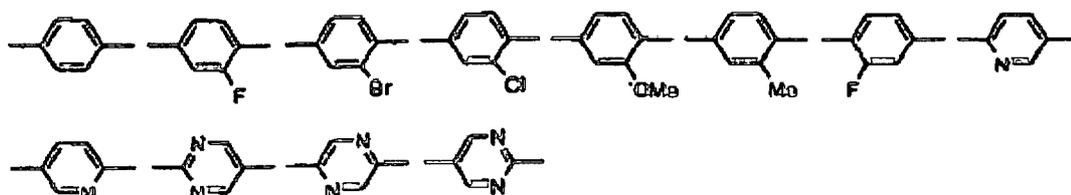
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0067] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



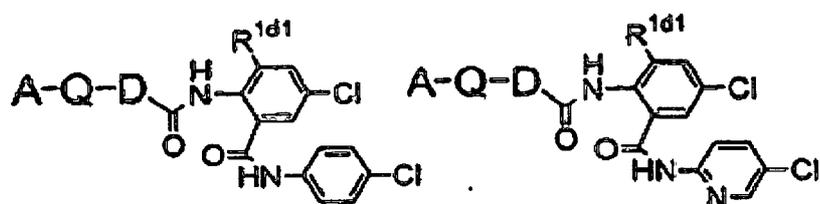
wobei:

D ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

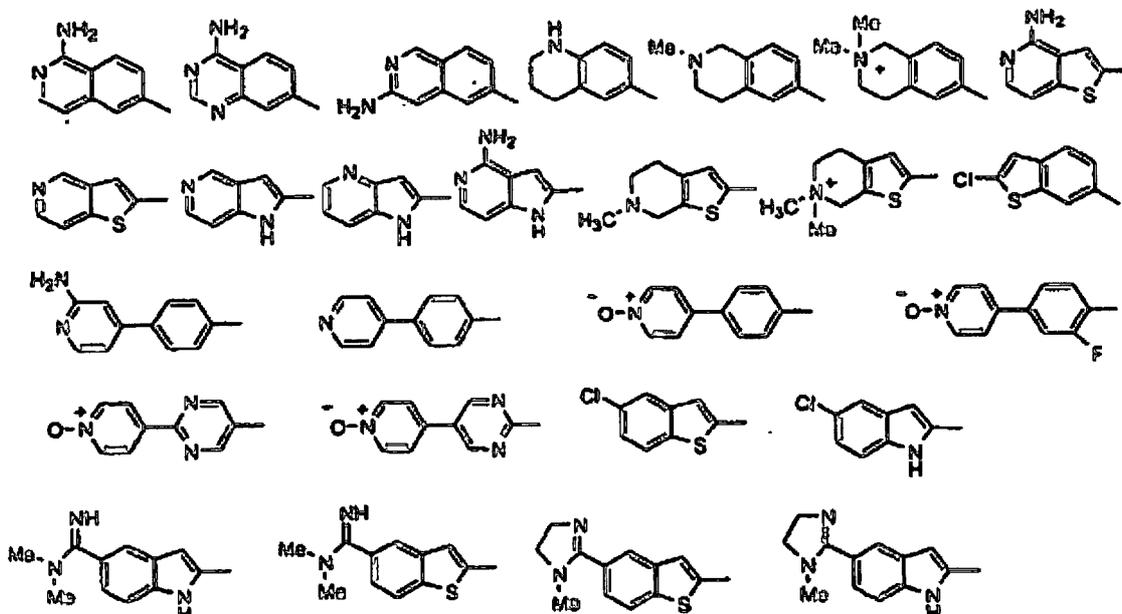
[0068] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

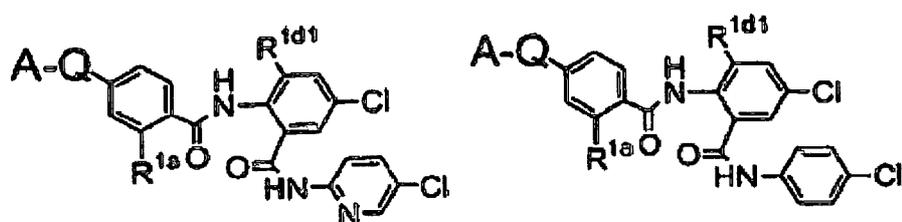
$R^{1d1}$  H oder -OMe ist;

A-Q-D ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0069] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:

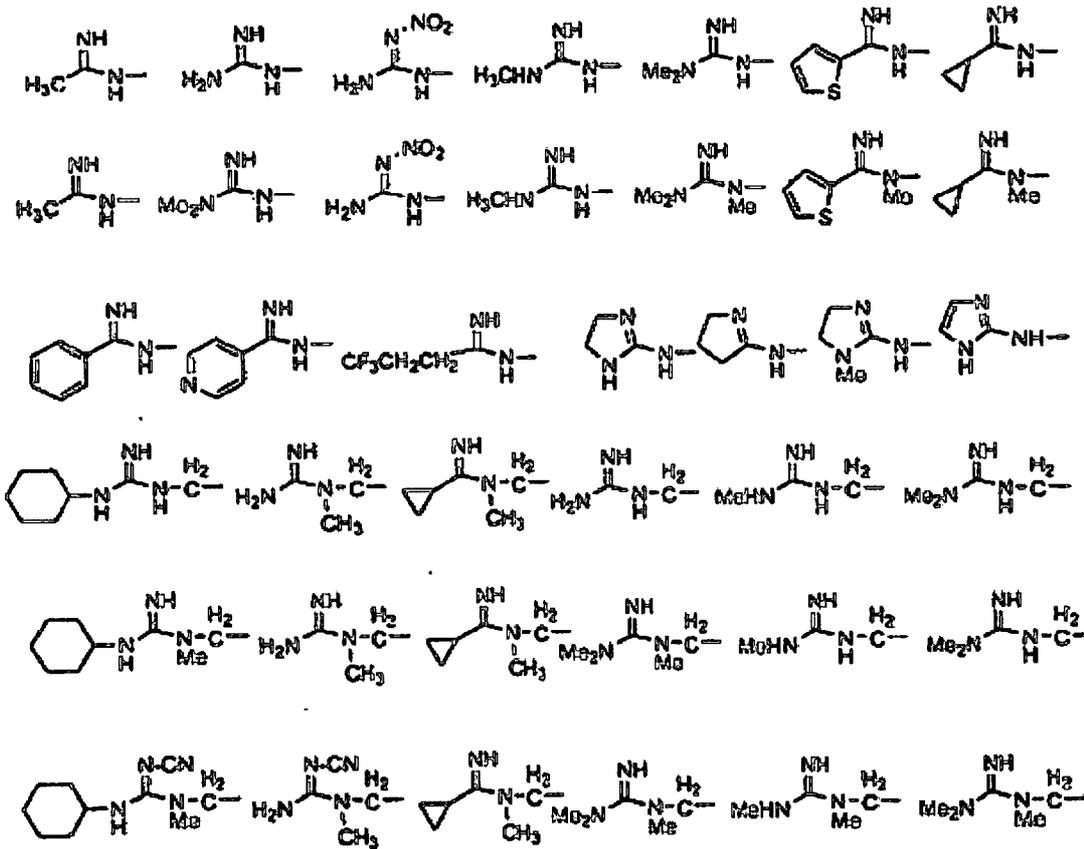


wobei:

$R^{1a}$  H oder F ist;

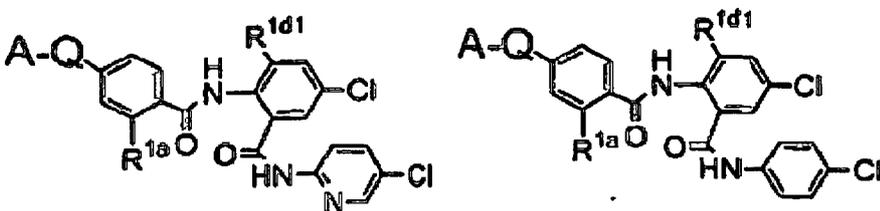
$R^{1d1}$  H oder -OMe ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0070] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:

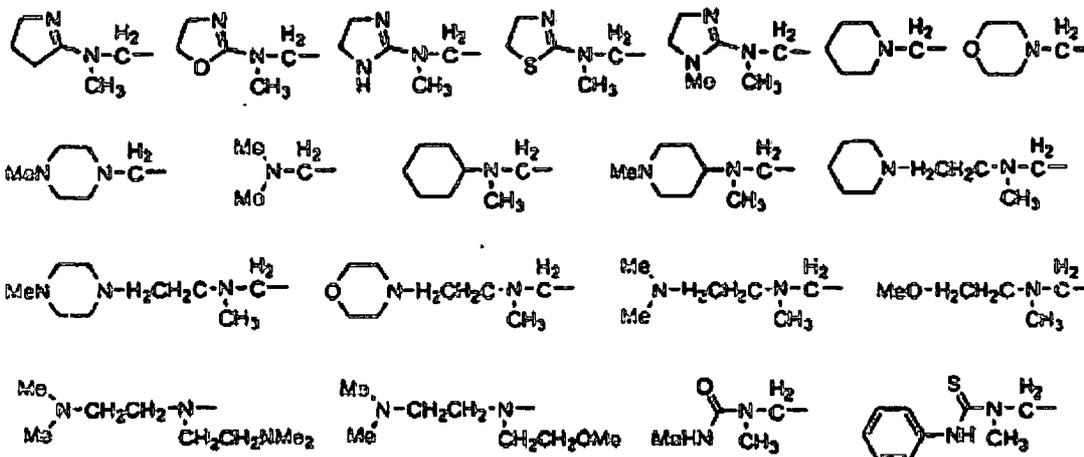


wobei:

R<sup>1a</sup> H Oder F ist;

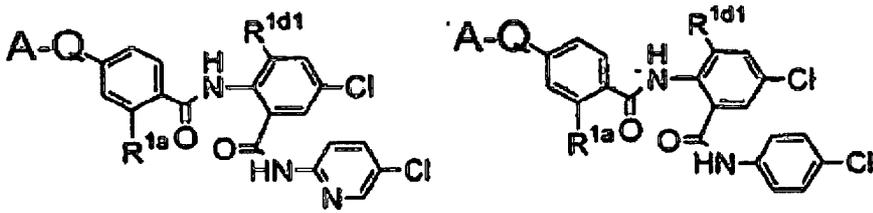
R<sup>1d1</sup> H oder -OMe ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0071] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:

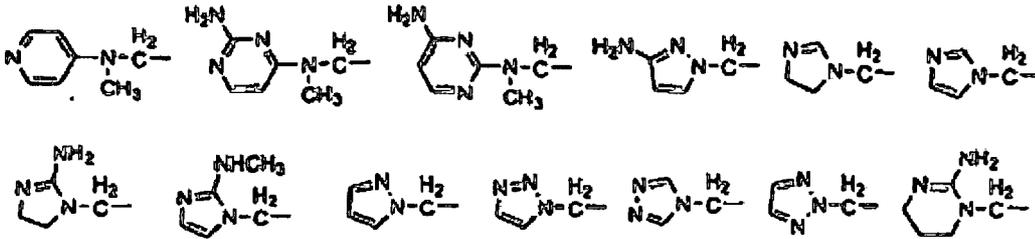


wobei:

R<sup>1a</sup> H Oder F ist;

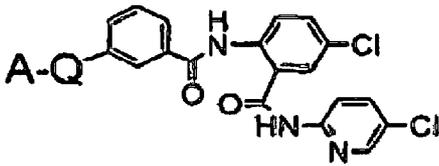
R<sup>1d1</sup> H oder -OMe ist; und

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



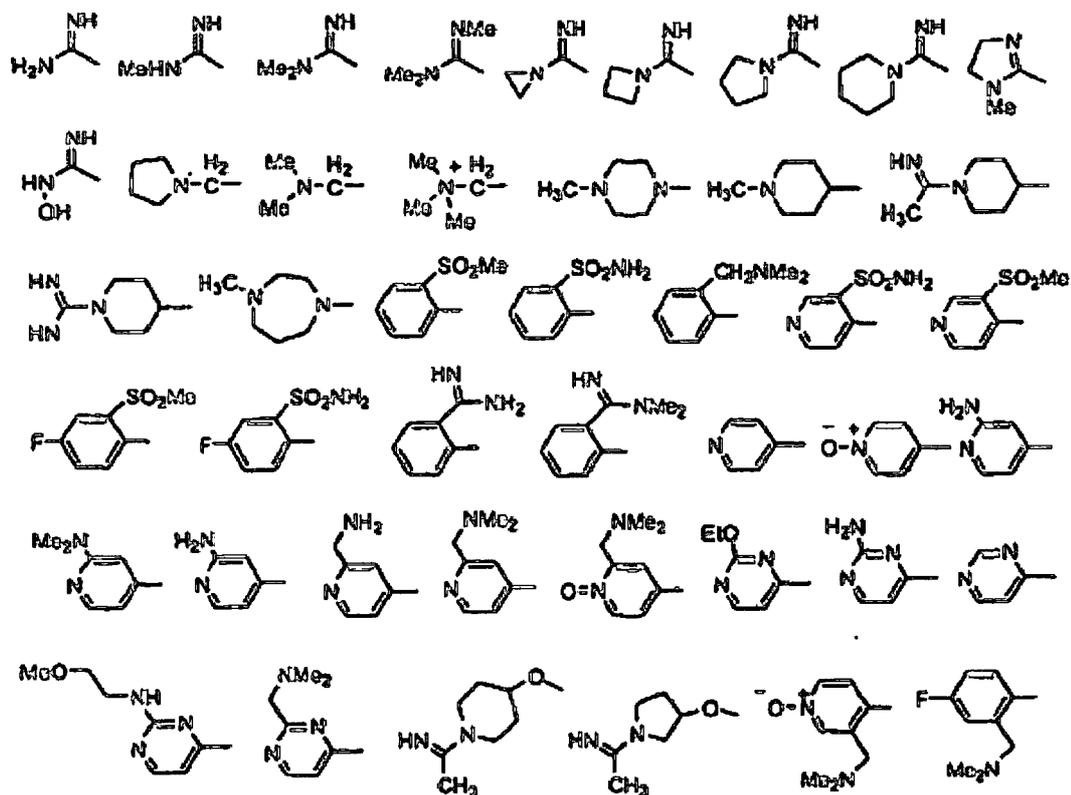
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0072] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



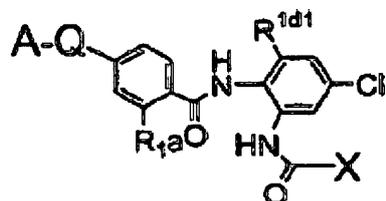
wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0073] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:

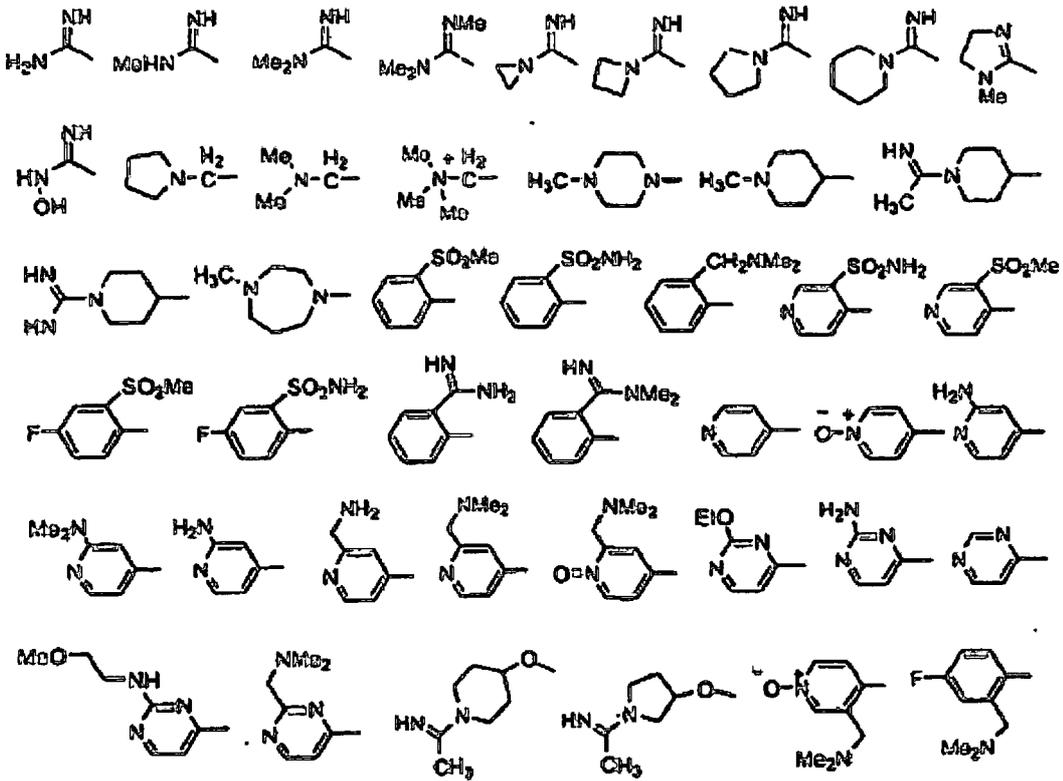


wobei:

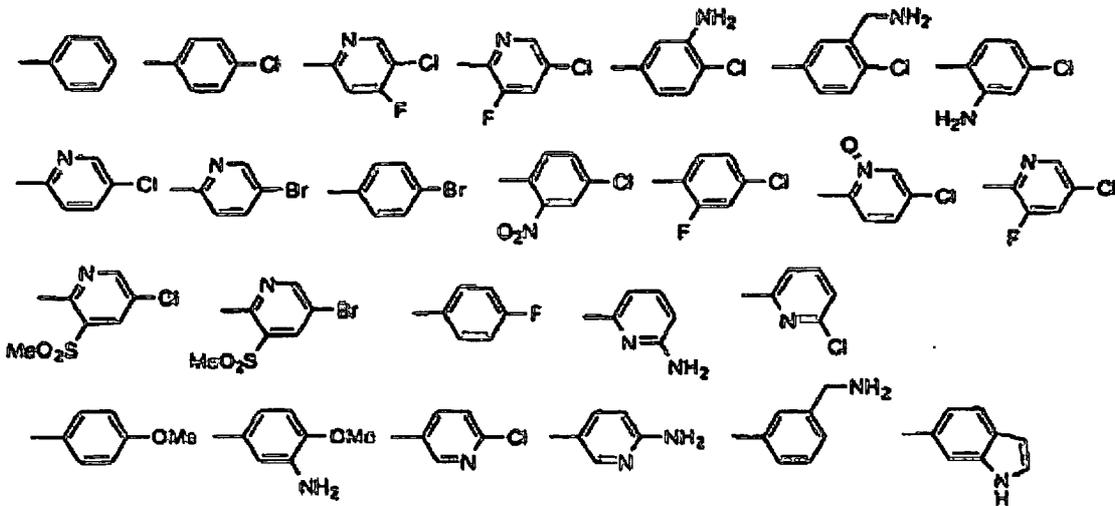
$R^{1a}$  H oder F ist;

$R^{1d1}$  H oder -OMe ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

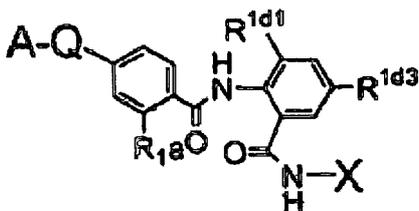


und X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

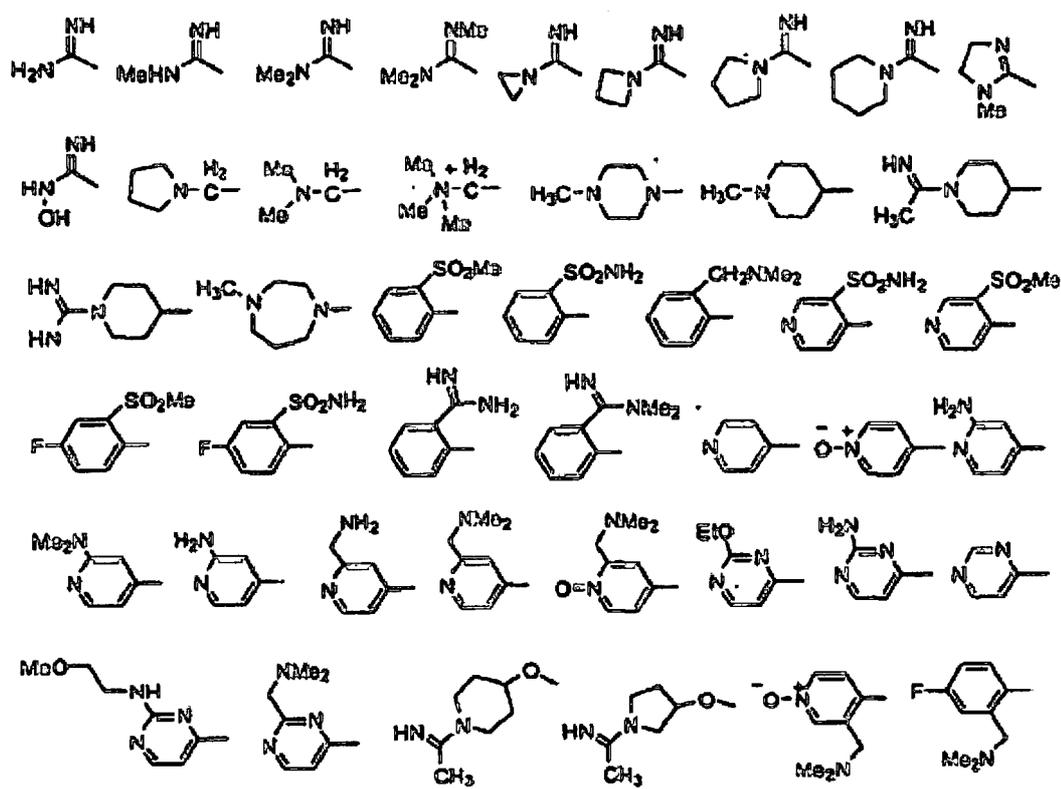
[0074] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

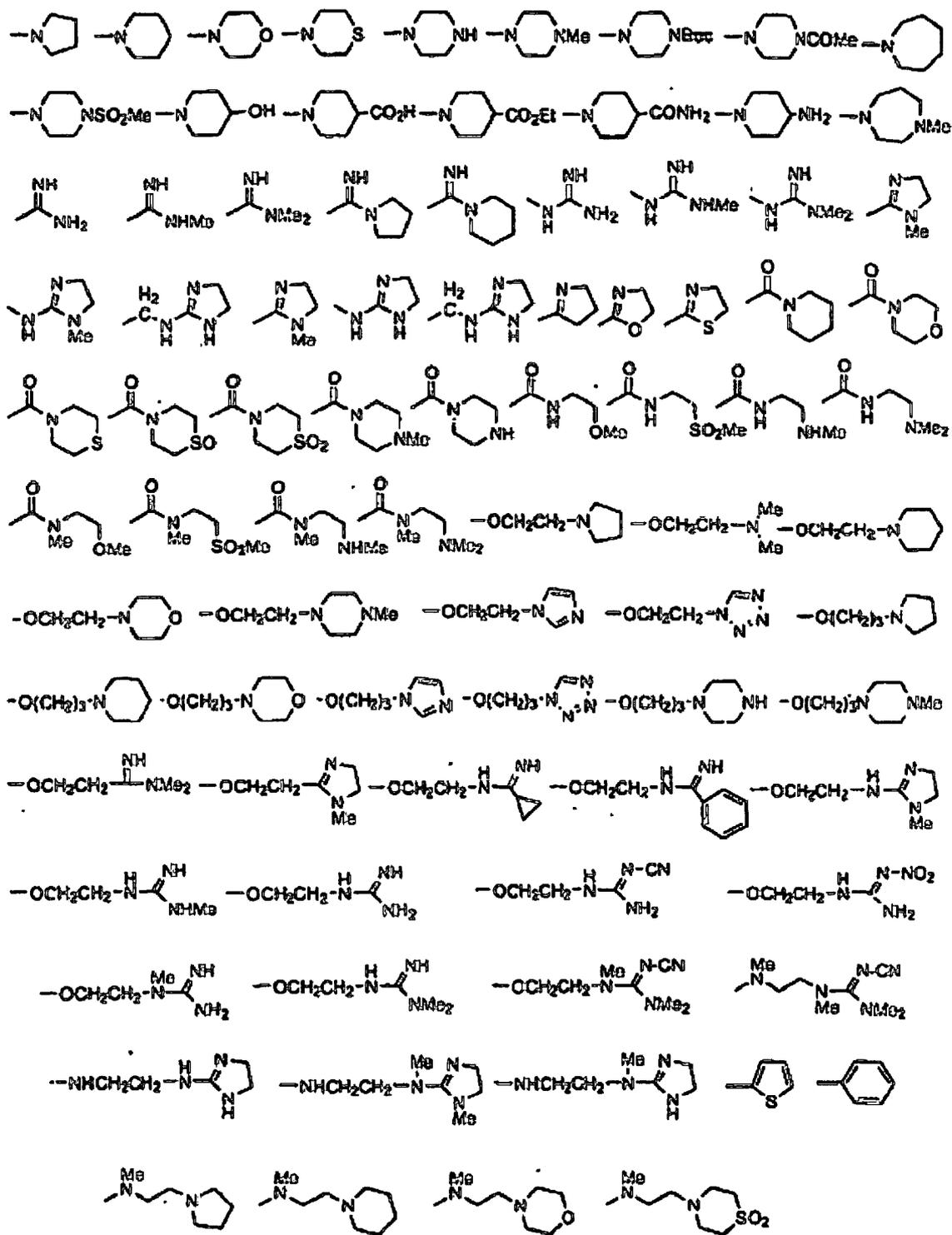
R<sup>1a</sup> H oder F ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

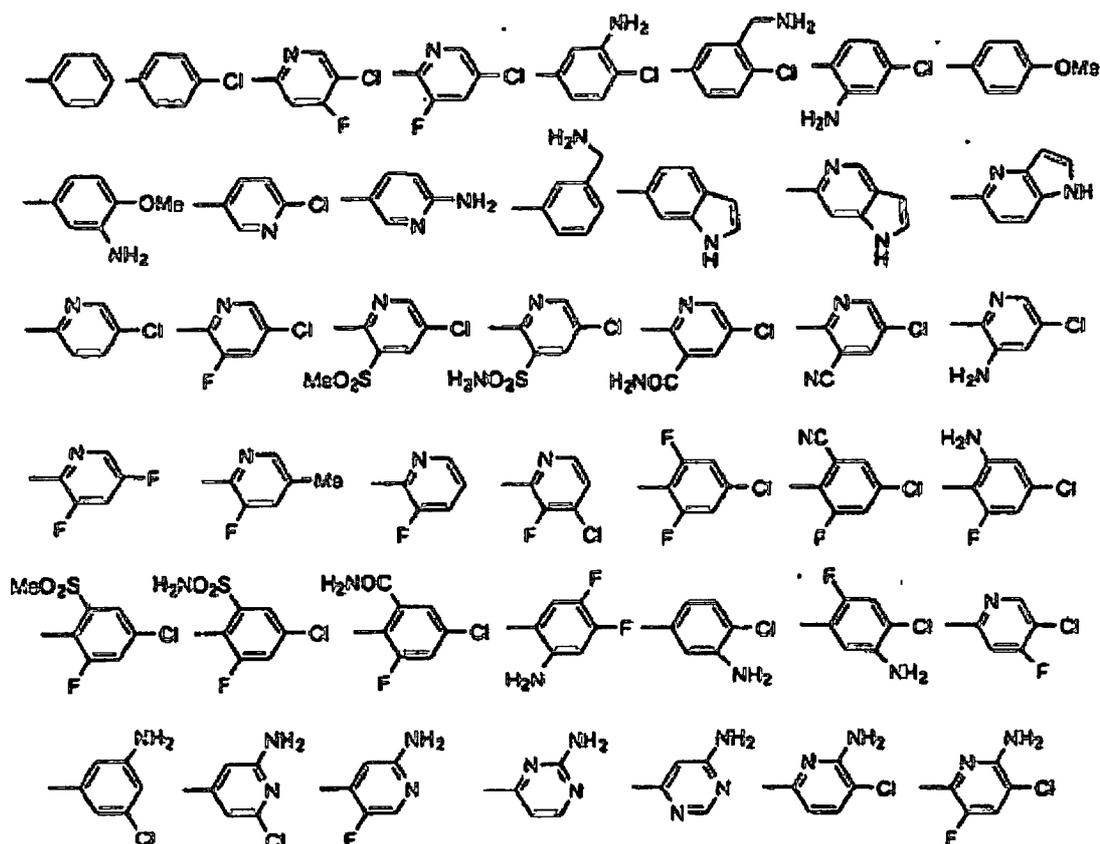


R<sup>1d1</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, Aryl, Heteroaryl, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHCOMe, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONHMe, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -(NMe)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe,

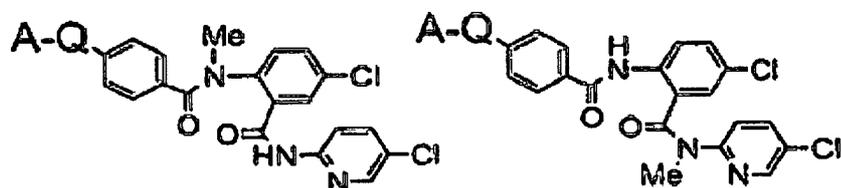


R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
 H, -F, -Cl, -Br, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; und  
 X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



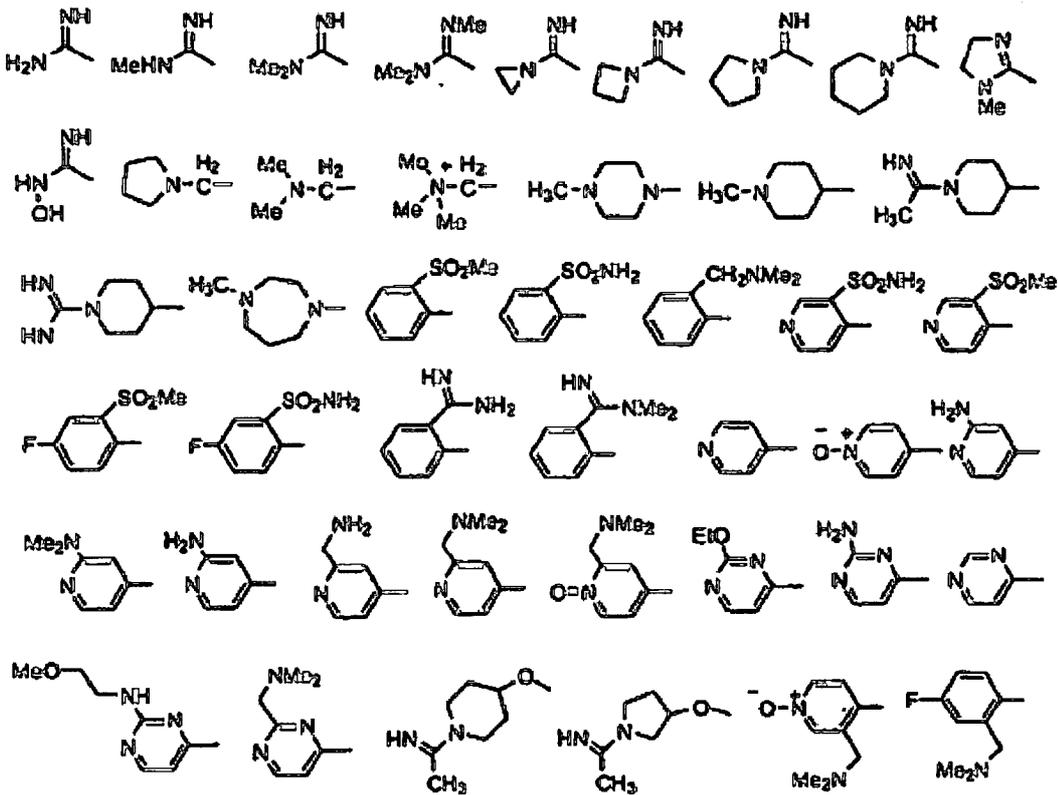
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0075] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



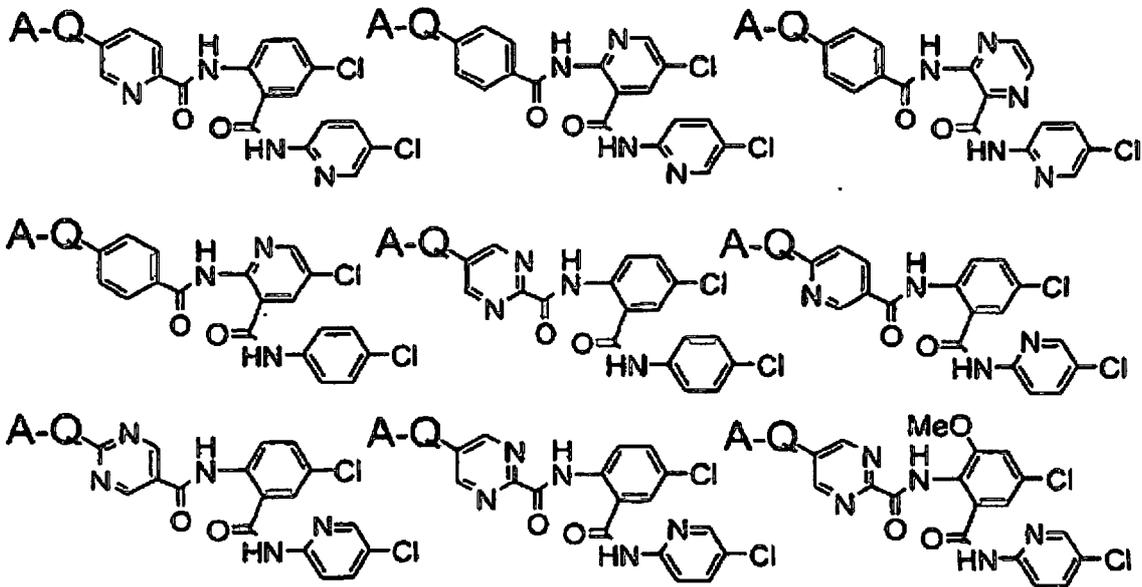
wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



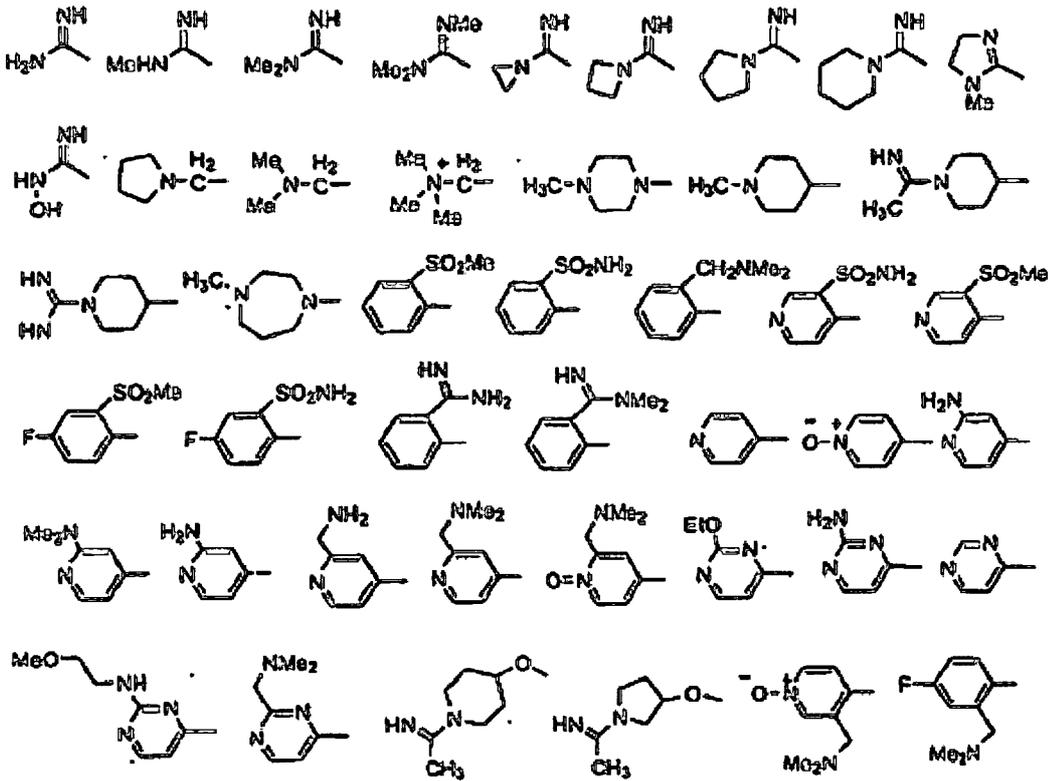
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0076] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



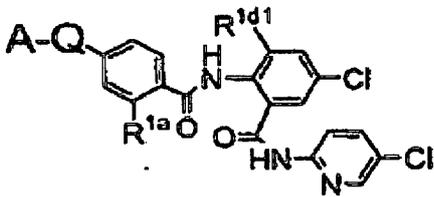
wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

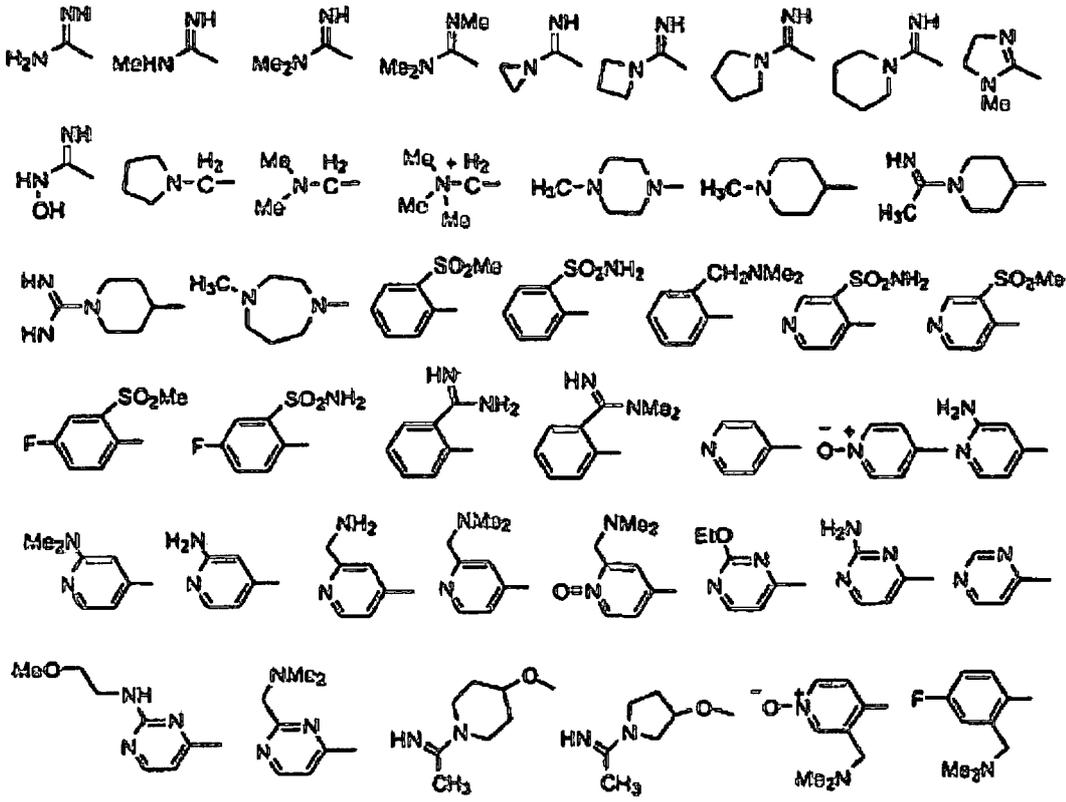
[0077] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



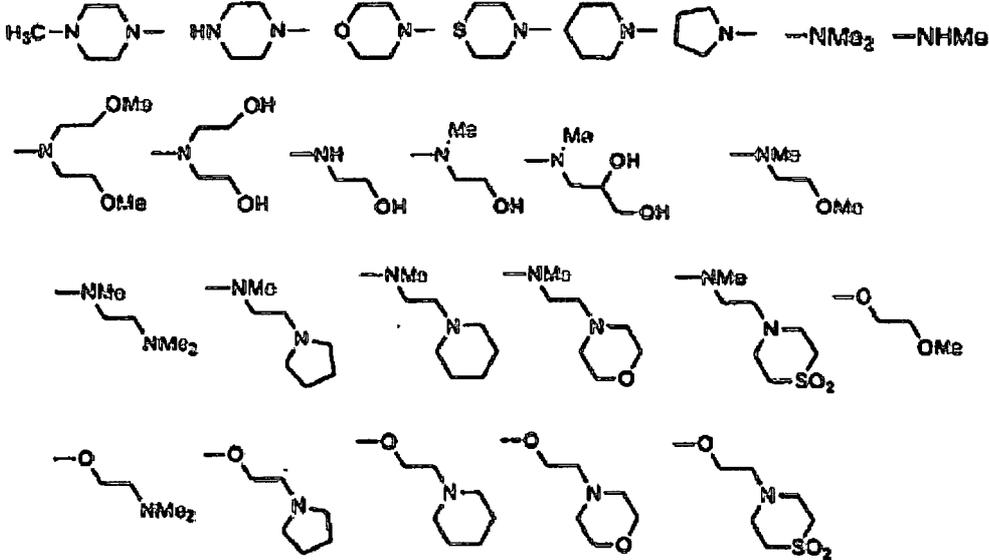
wobei:

R<sup>1a</sup> H oder F ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

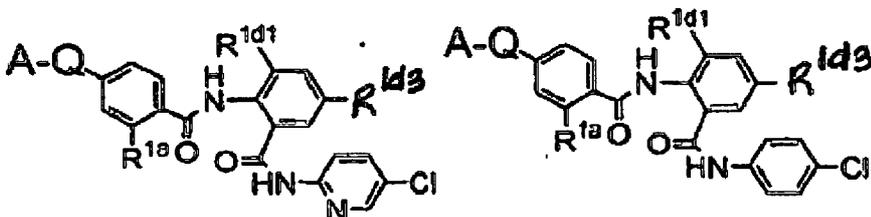


R<sup>1d1</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht: H, OMe, Cl, F, OCF<sub>3</sub>.



-N(Me)COOEt, -N(Me)CH<sub>2</sub>OOH,  
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

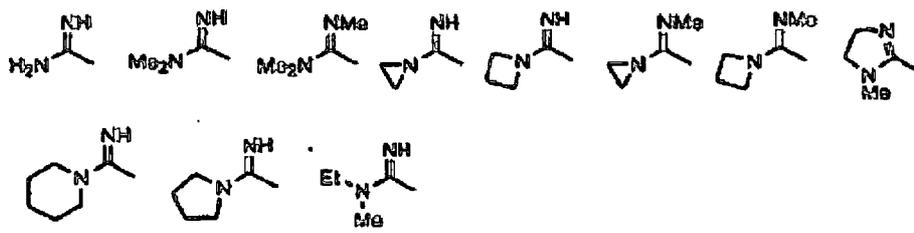
[0078] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

R<sup>1a</sup> H oder F ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

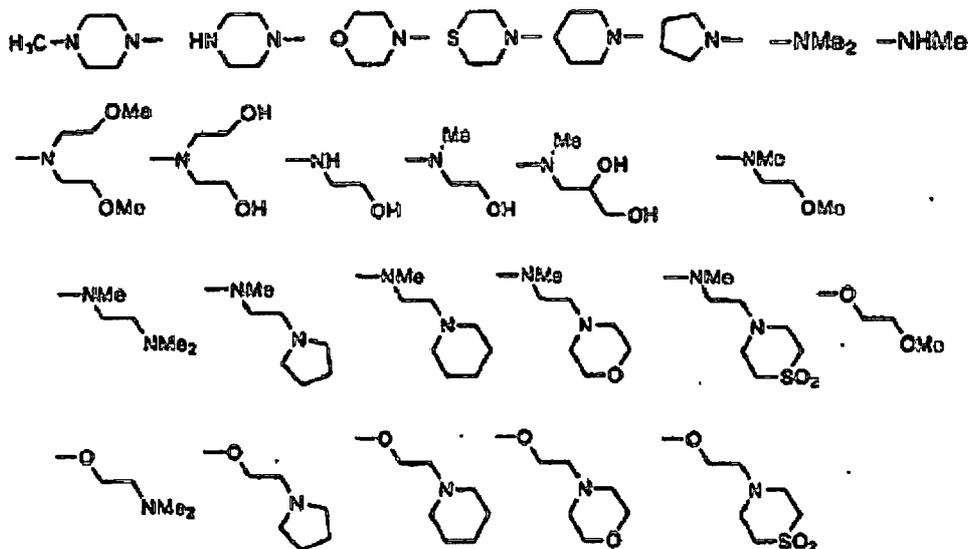


R<sup>1d1</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

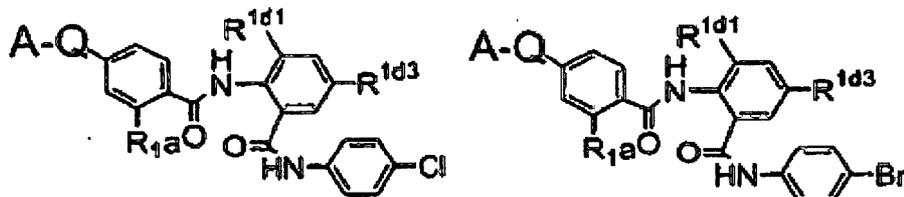
-H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCF<sub>2</sub>H, -OCFH<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.



-N(Me)COOEt, -N(Me)CH<sub>2</sub>OOH

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

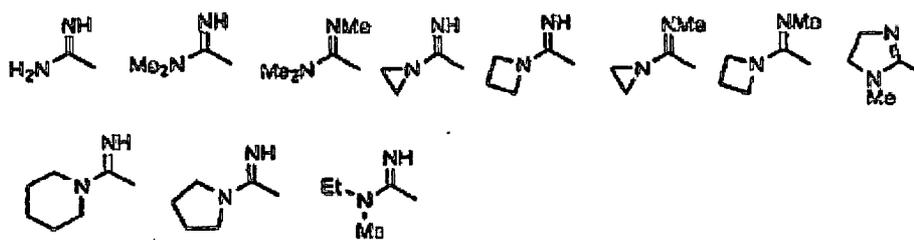
[0079] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

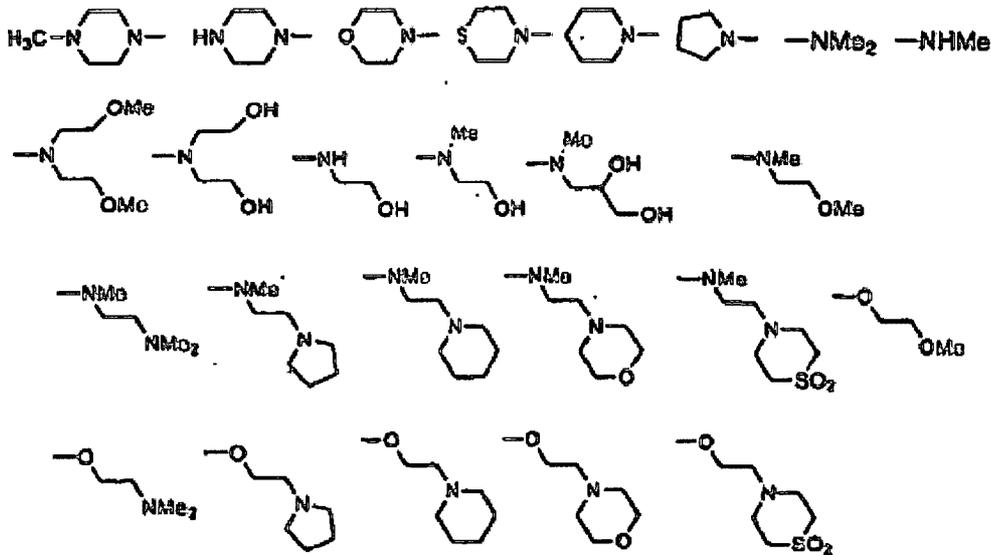
R<sup>1a</sup> H oder F ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



R<sup>1d1</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H

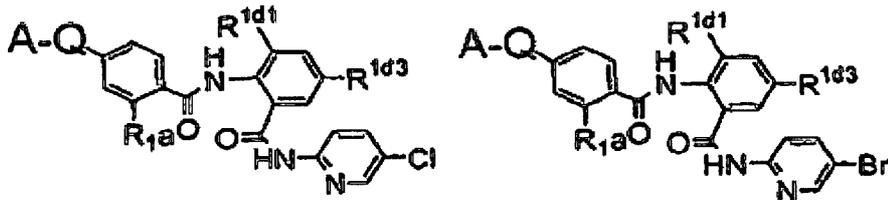


-N(Me)COOEt, -N(Me)CH<sub>2</sub>OOH

R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0080]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

R<sup>1a</sup> H oder F ist;

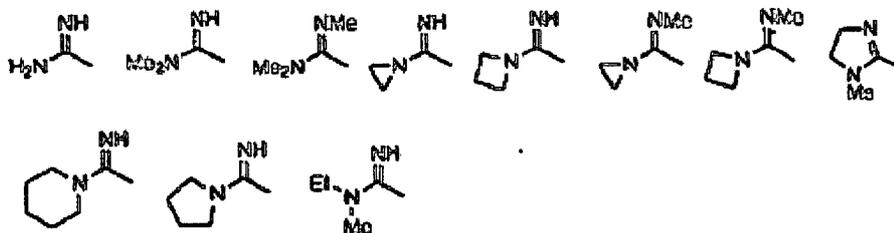
R<sup>1d1</sup> ausgewählt ist aus H, -OMe, -NMe<sub>2</sub>,



-N(Me)COOH, -N(Me)COOEt;

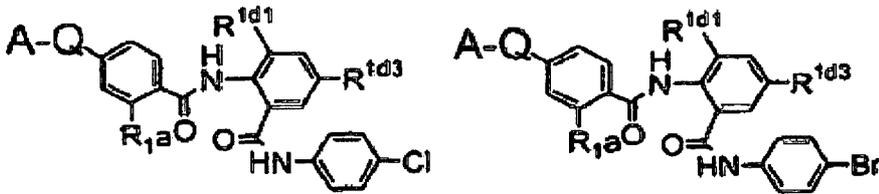
R<sup>1d3</sup> Cl oder Br ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0081]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

$R^{1a}$  H oder F ist;

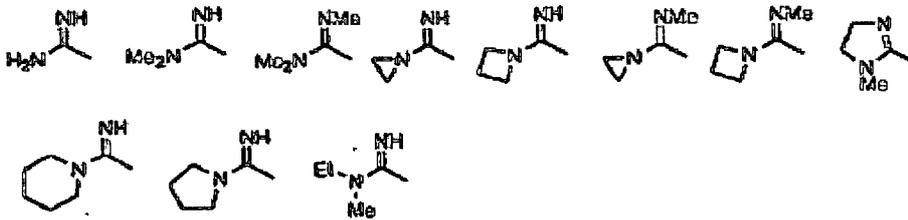
$R^{1d1}$  ausgewählt ist aus H, -OMe, -NMe<sub>2</sub>,



-N(Me)COOH, -N(Me)COOEt;

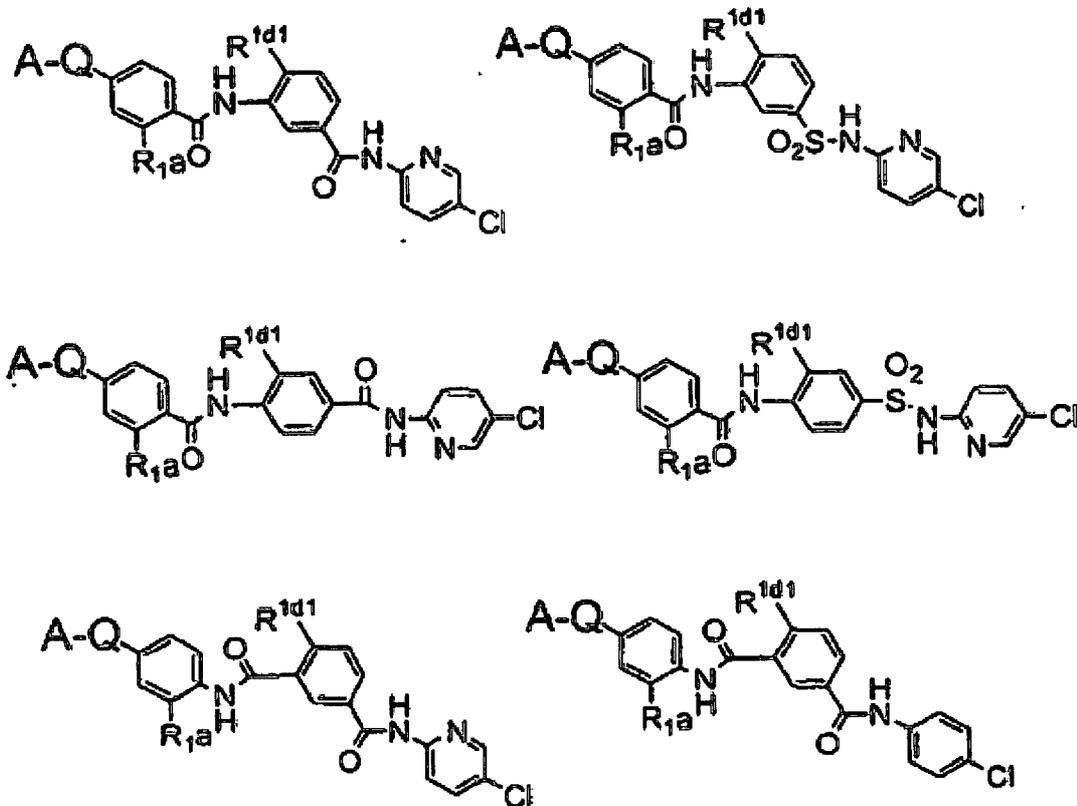
$R^{1d3}$  Cl oder Br ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

[0082] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

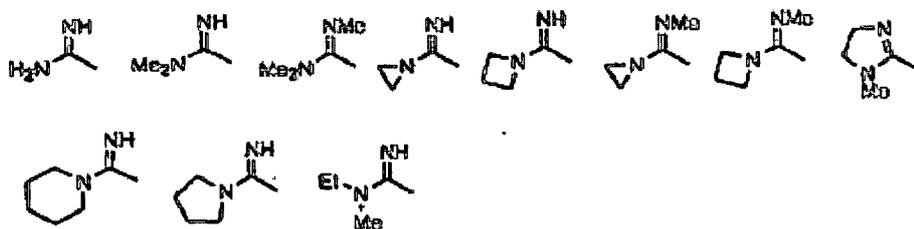
$R^{1a}$  H oder F ist;

$R^{1d1}$  ausgewählt ist aus H, -OMe, -NMe<sub>2</sub>,



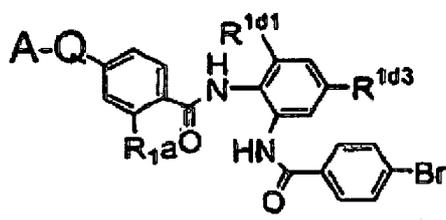
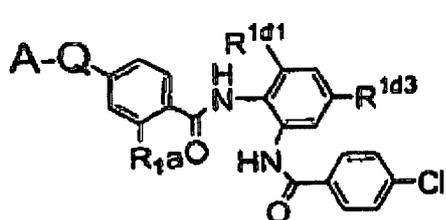
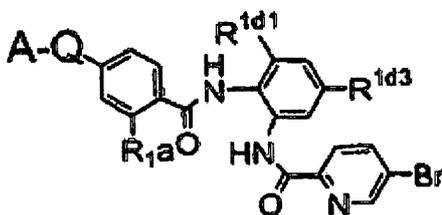
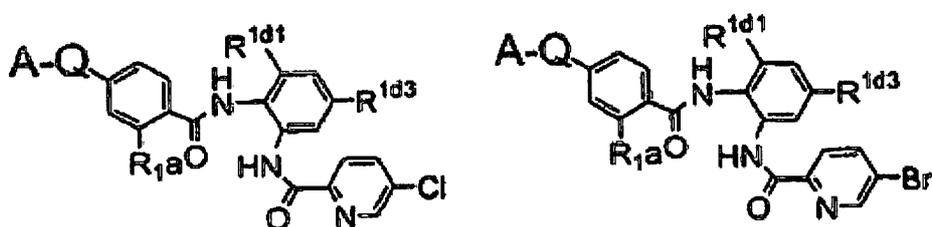
-N(Me)COOH, -N(Me)COOEt;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0083] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

R<sup>1a</sup> H oder F ist;

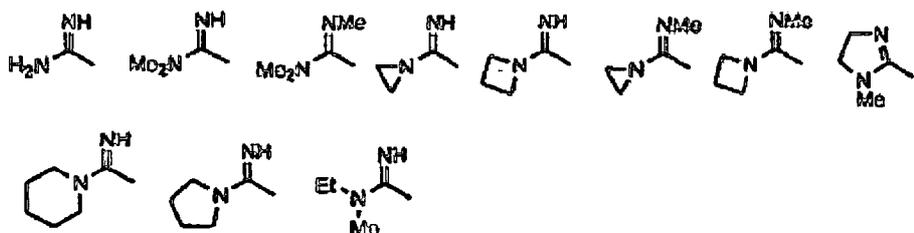
R<sup>1d1</sup> ausgewählt ist aus H, -OMe, -NMe<sub>2</sub>,



-N(Me)COOH, -N(Me)COOEt;

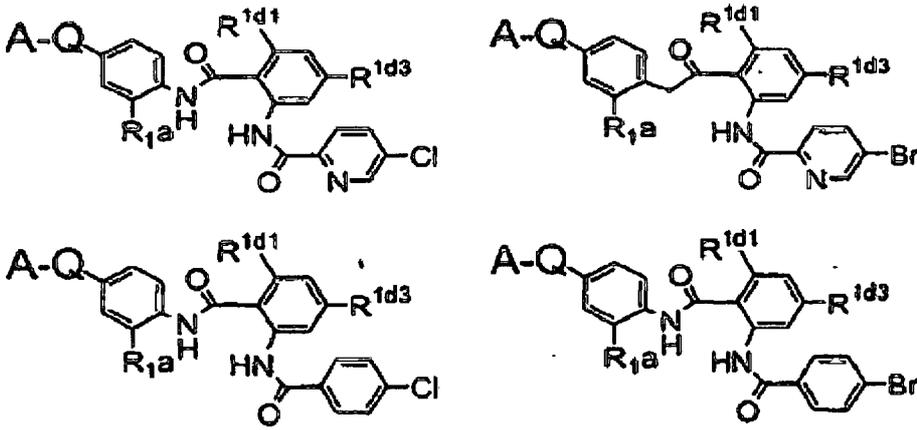
R<sup>1d3</sup> -Cl oder -Br ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0084] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

$R_{1a}$  H oder F ist;

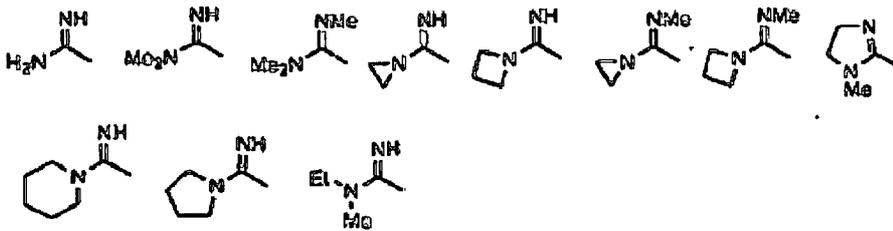
$R_{1d1}$  ausgewählt ist aus H, -OMe, -NMe<sup>2</sup>,



-N(Me)COOH, -N(Me)COOEt; und

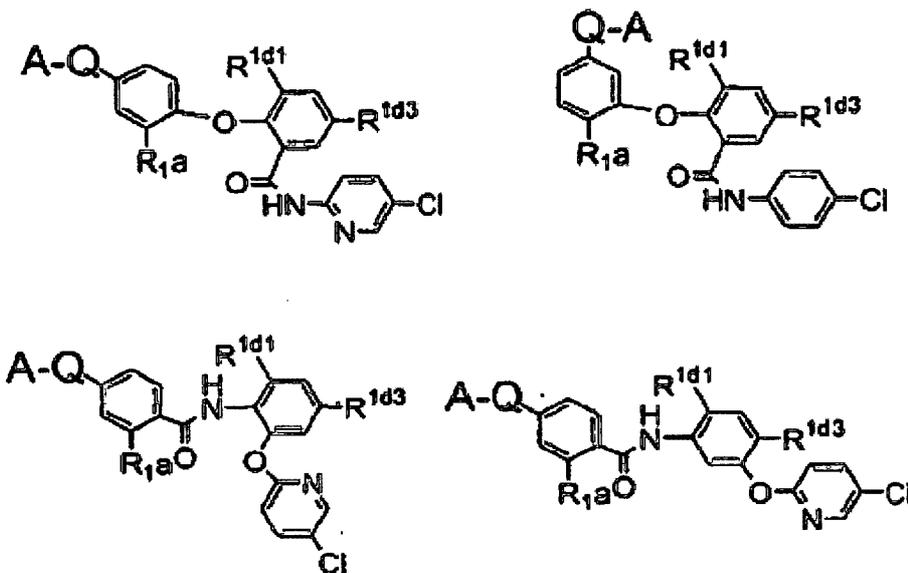
$R_{1d3}$  -Cl oder -Br ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0085] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

$R_{1a}$  H oder F ist;

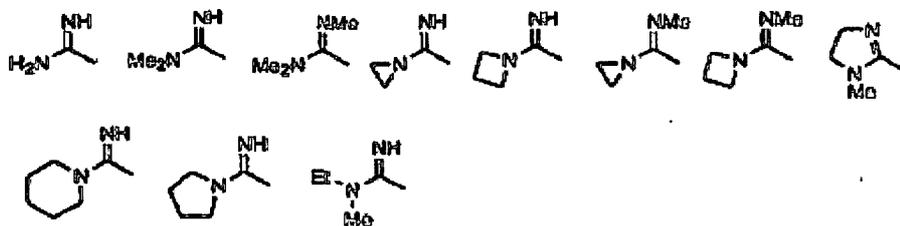
$R_{1d1}$  ausgewählt ist aus H, -OMe, -NMe<sup>2</sup>,



-N(Me)COOH, -N(Me)COOEt; und

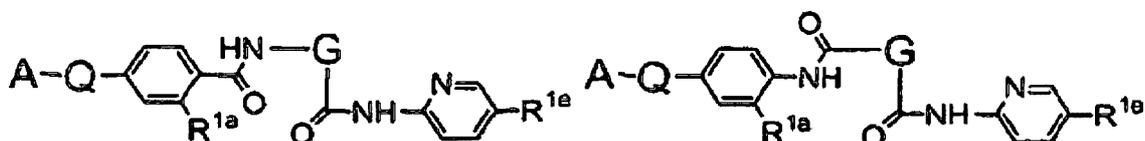
R<sup>1d3</sup> -Cl oder -Br ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



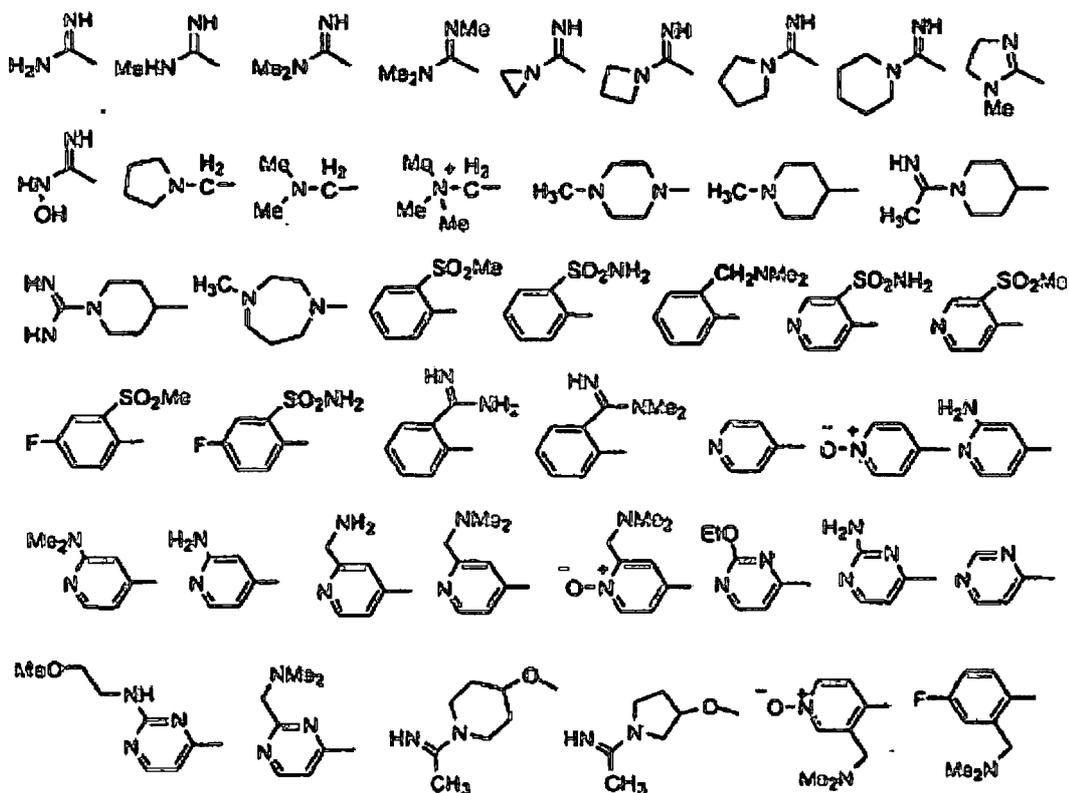
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0086] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

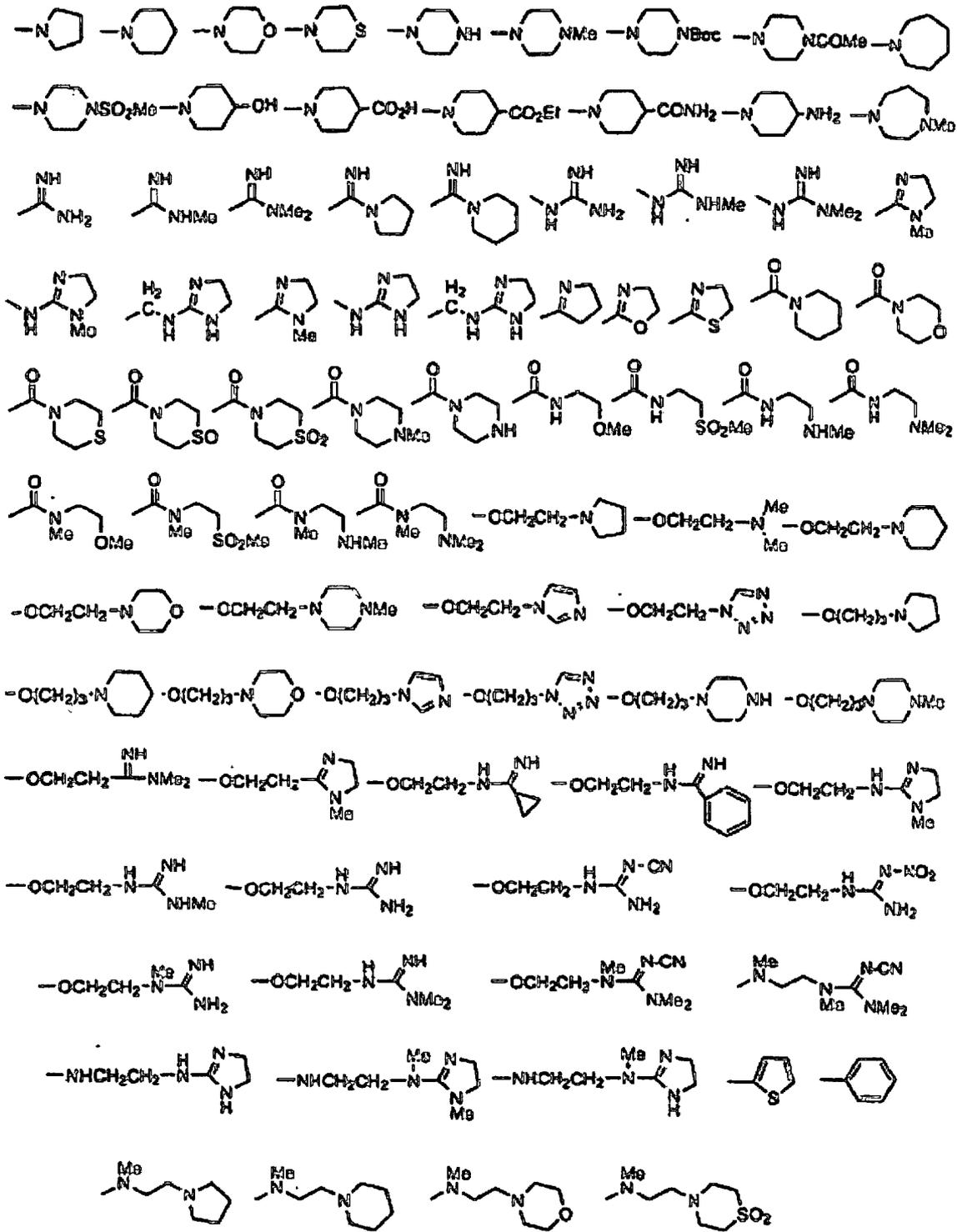
H, -F, -Cl und Br;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OH, -Me, -CF<sub>3</sub> und -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; und

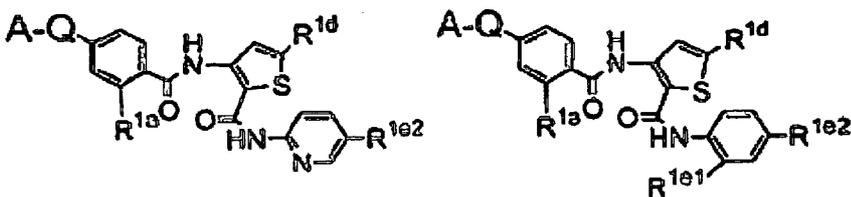
G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:





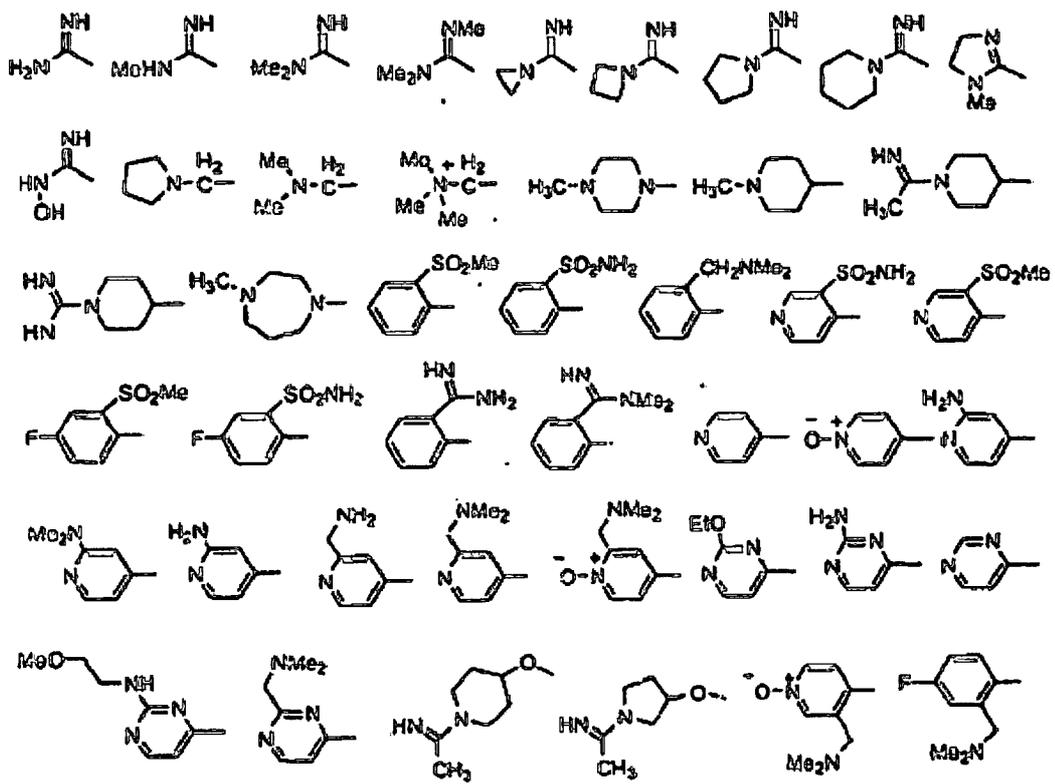
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0087] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br;

R<sup>1d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe;

R<sup>1e1</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

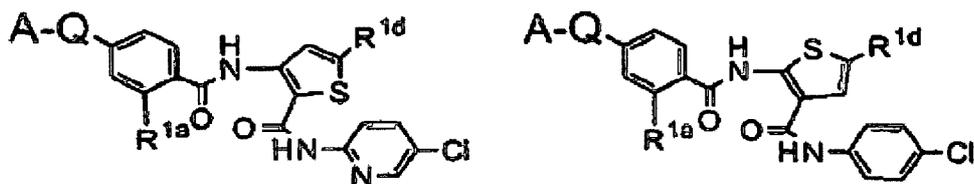
H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OMe, -OH, -CN, -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; und

R<sup>1e2</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>,

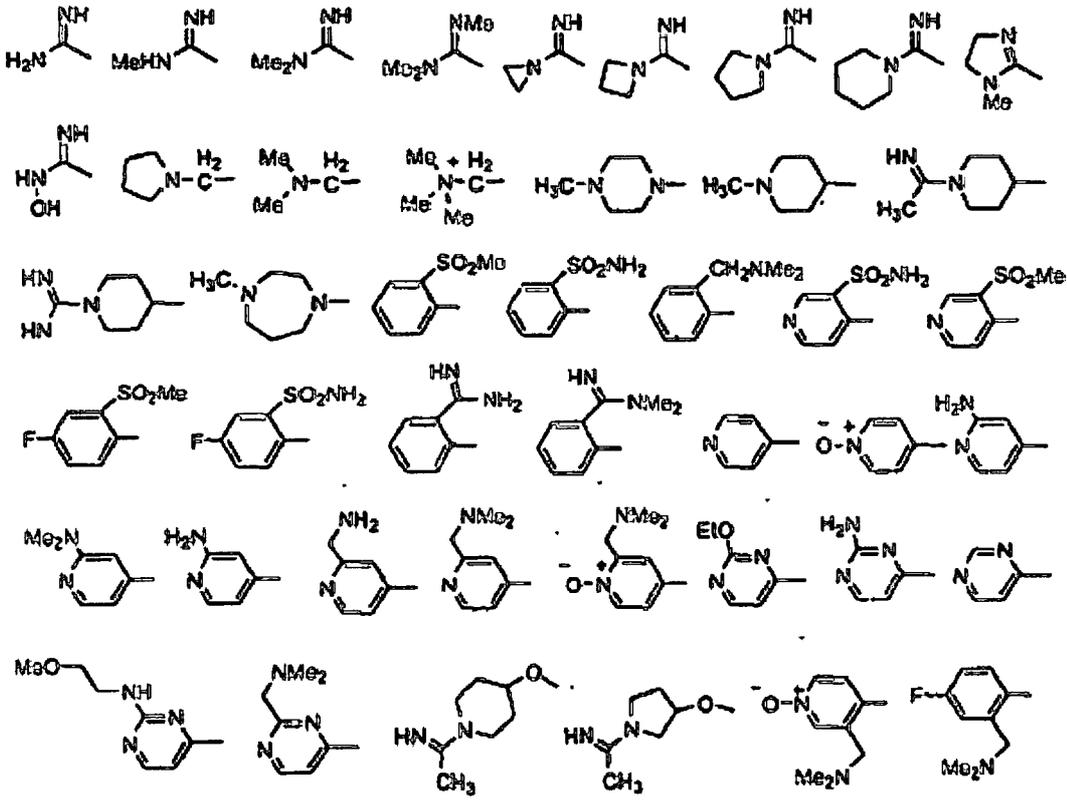
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0088]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



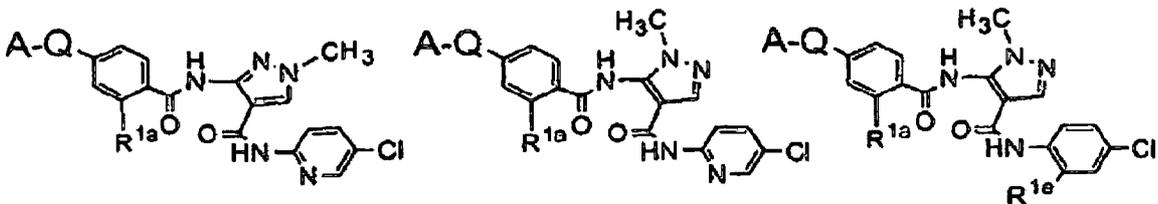
wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

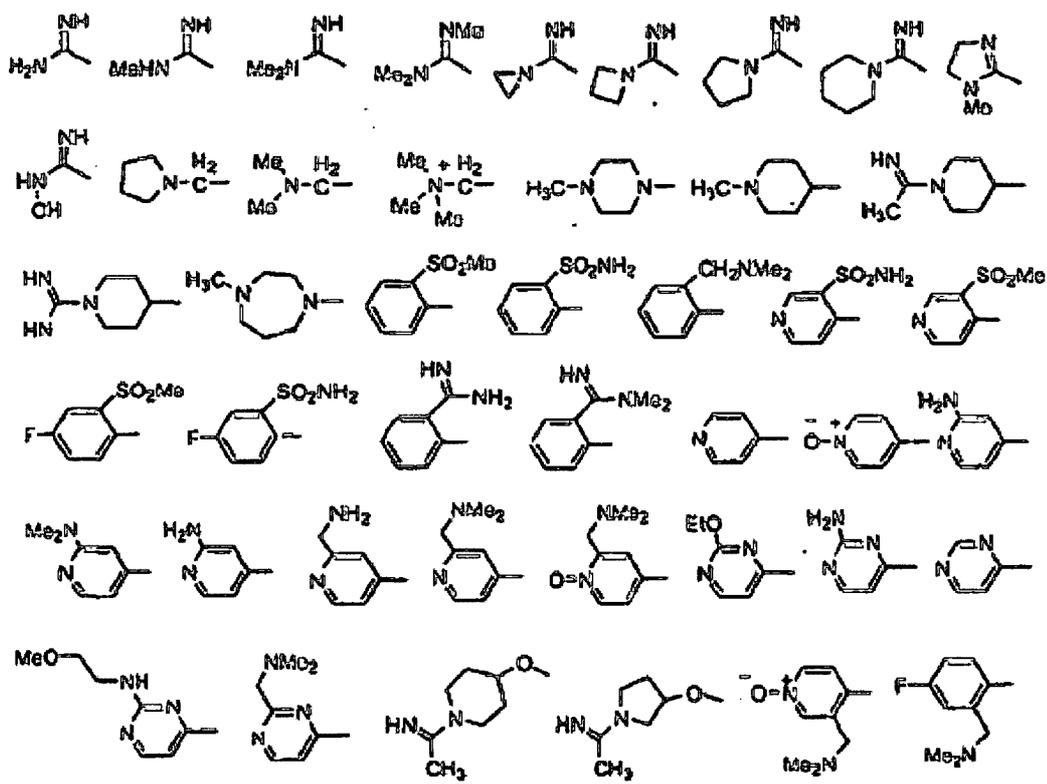


R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
 H, -F, -Cl und Br; und  
 R<sup>1d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
 H, -F, -Cl, -Br, -OMe,  
 und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0089] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:  
 A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:



R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

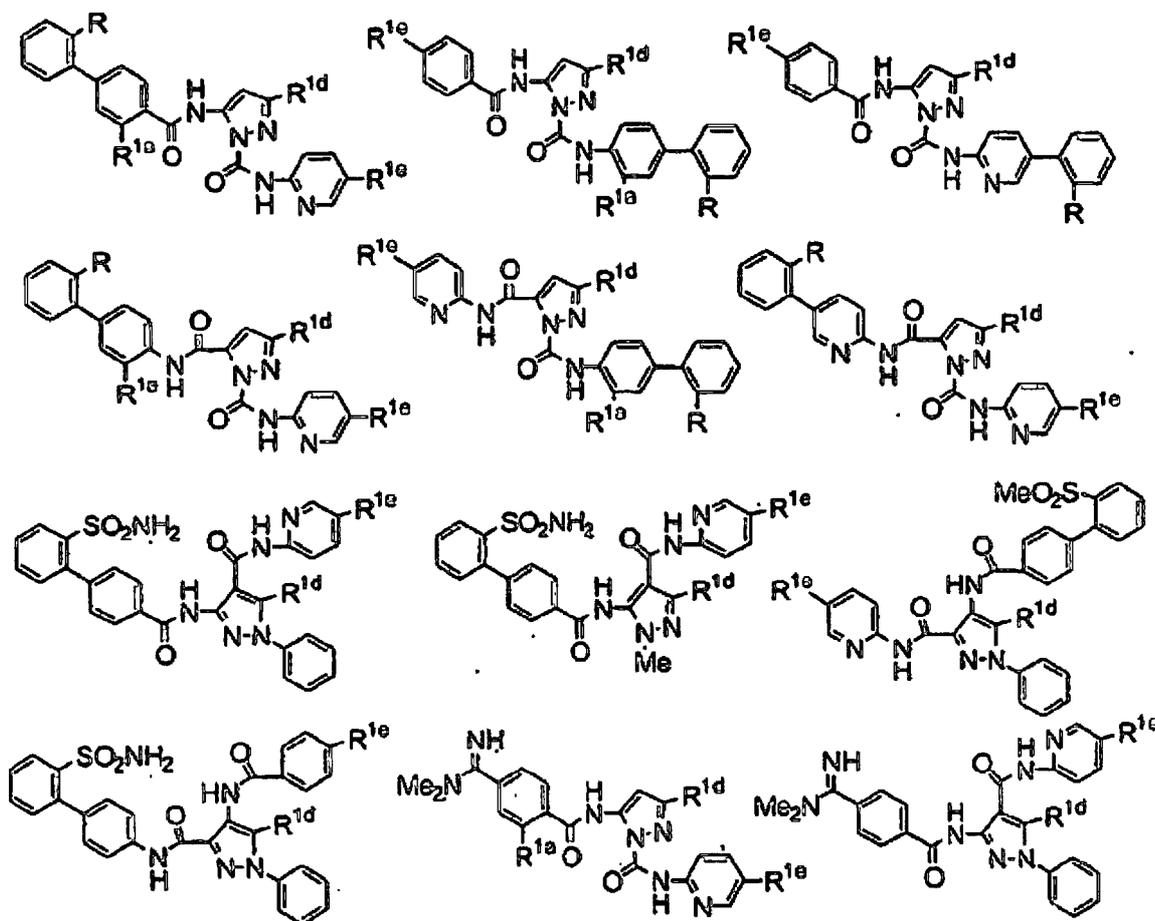
H, -F, -Cl und Br; und

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OMe, -OH, -CN, -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0090]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

R ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>Me, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br;

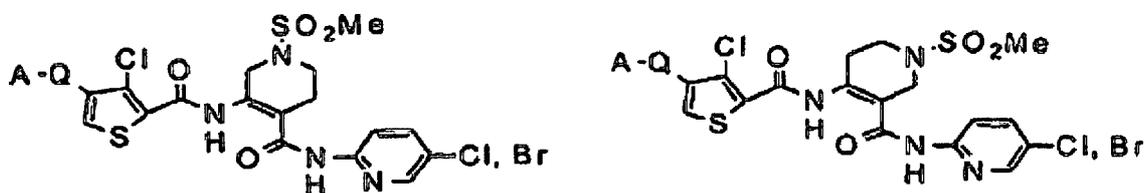
R<sup>1d</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br, -CN, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>Me; und

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von: -Cl, -Br,

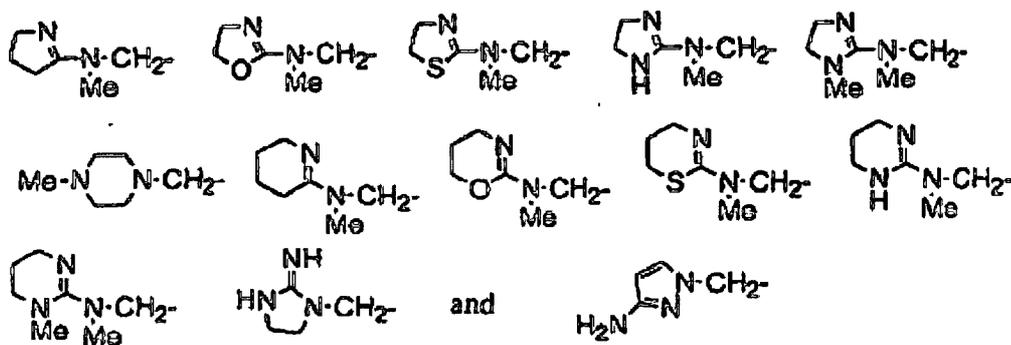
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0091]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



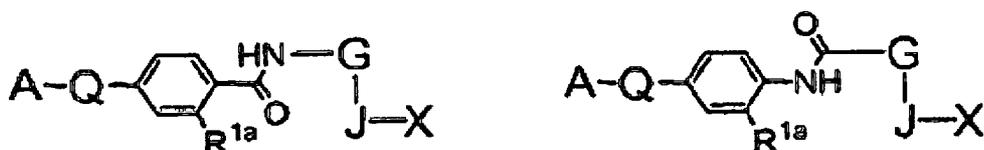
wobei:

A-Q zusammengenommen ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



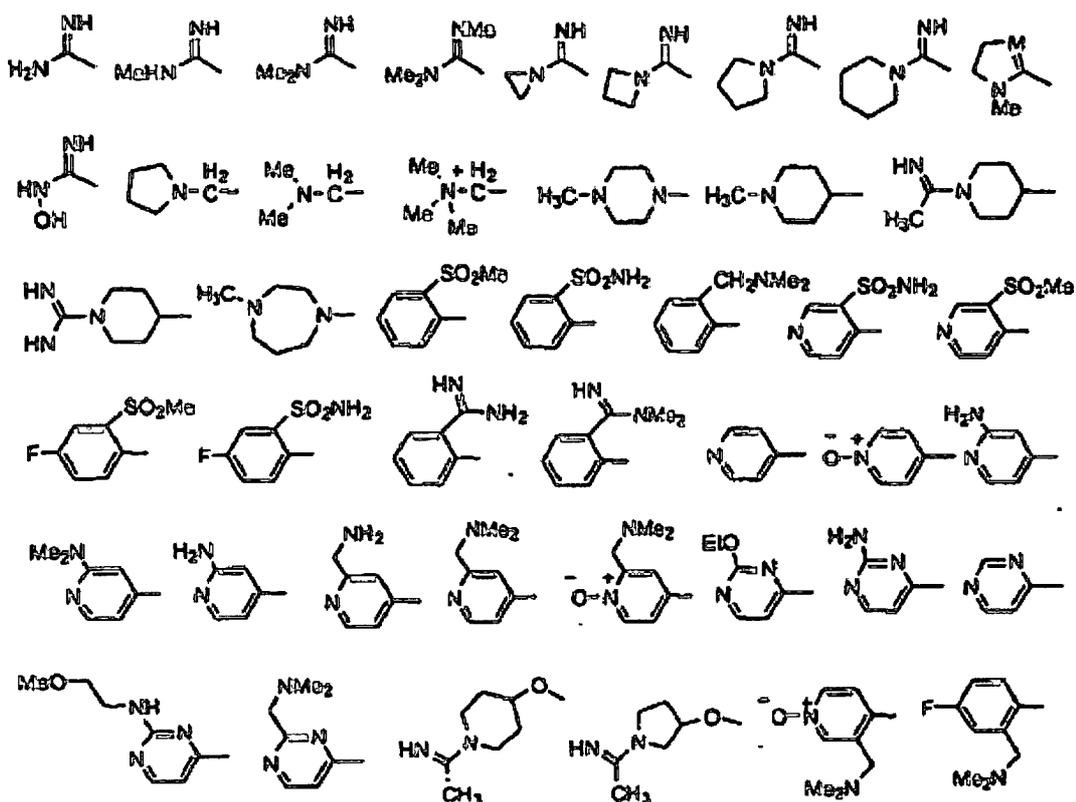
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0092] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

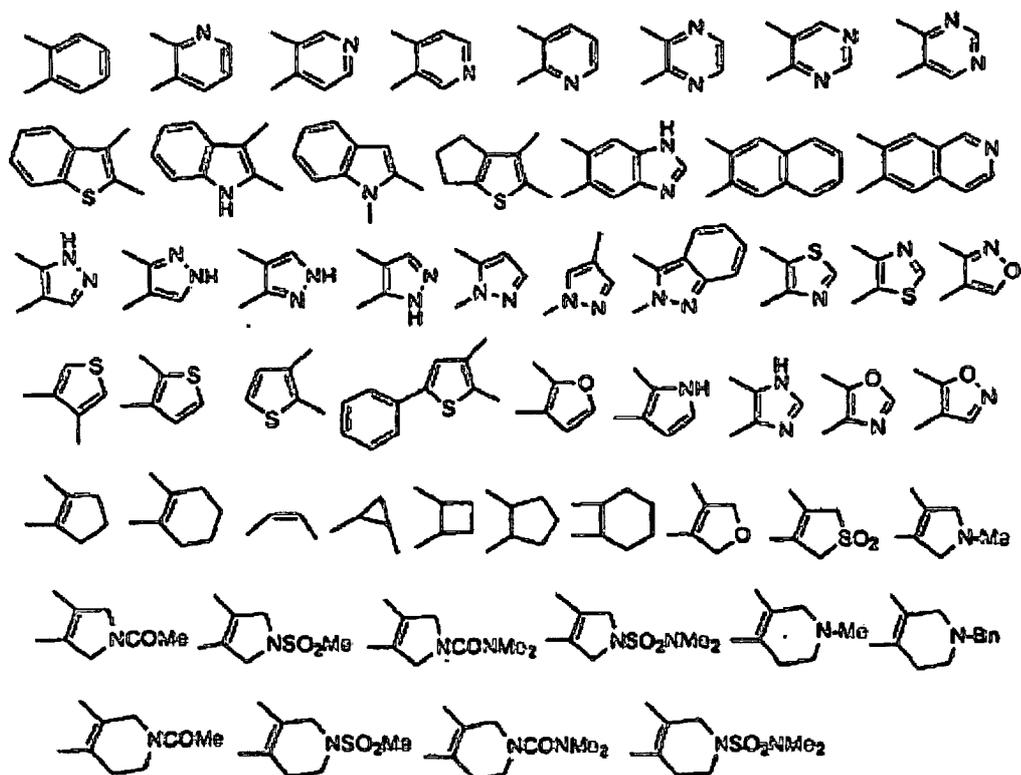
A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

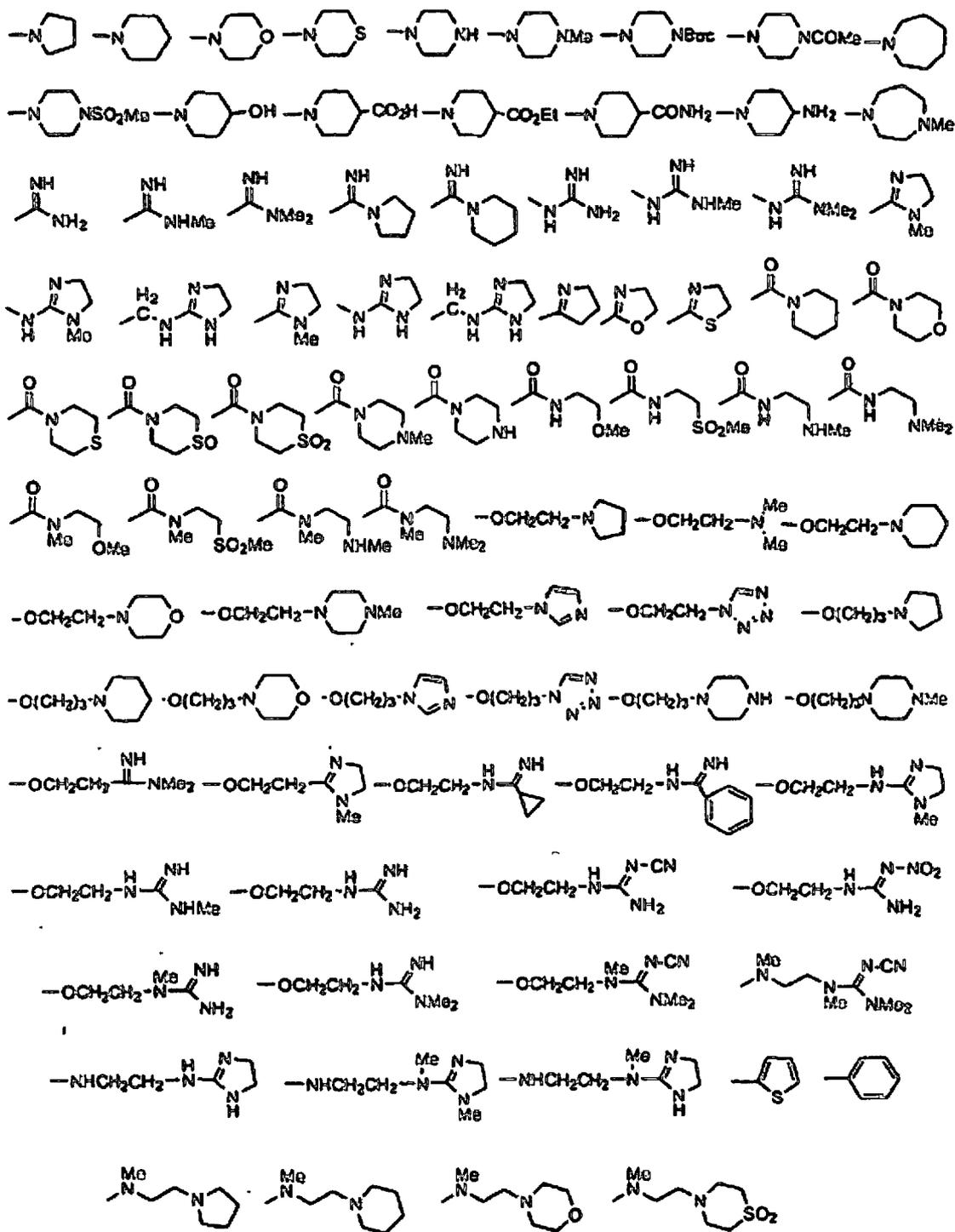
H, -F, -Cl und Br;

G ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



wobei jede G-Gruppe mit 0-4 R<sup>1a</sup>-Gruppen substituiert ist und jede solche R<sup>1d</sup>-Gruppe unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

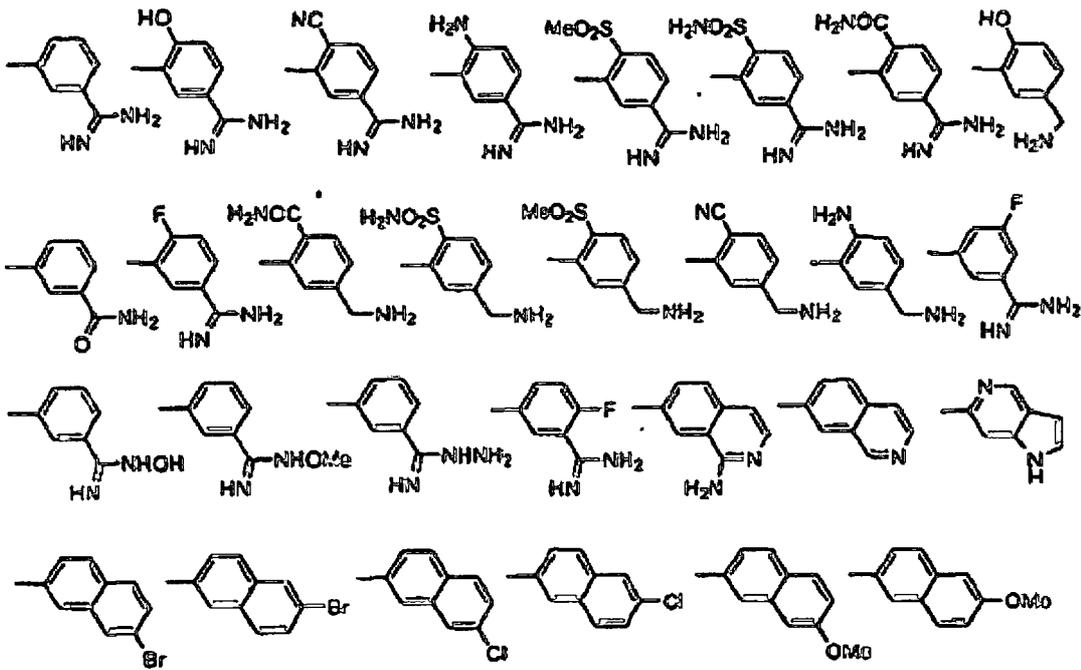
H, -Me, -F, -Cl, -Br, Aryl, Heteroaryl, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NHMe, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHCOMe, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, -NHCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CONHMe, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, -(NMe)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe,



J ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

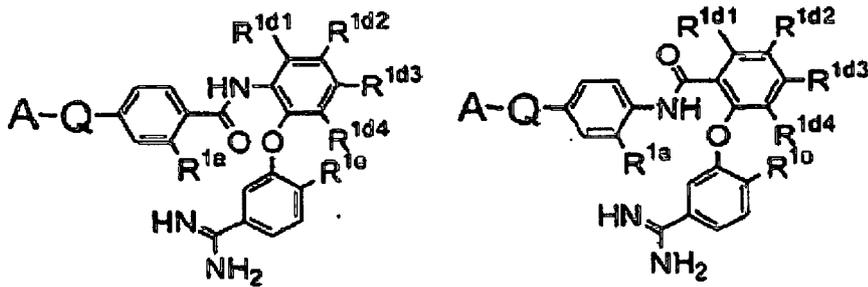
-CONH-, -NHCO-, -O-, -NH-, -NMe-, -CONMe-, -NMeCO-; und

X ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



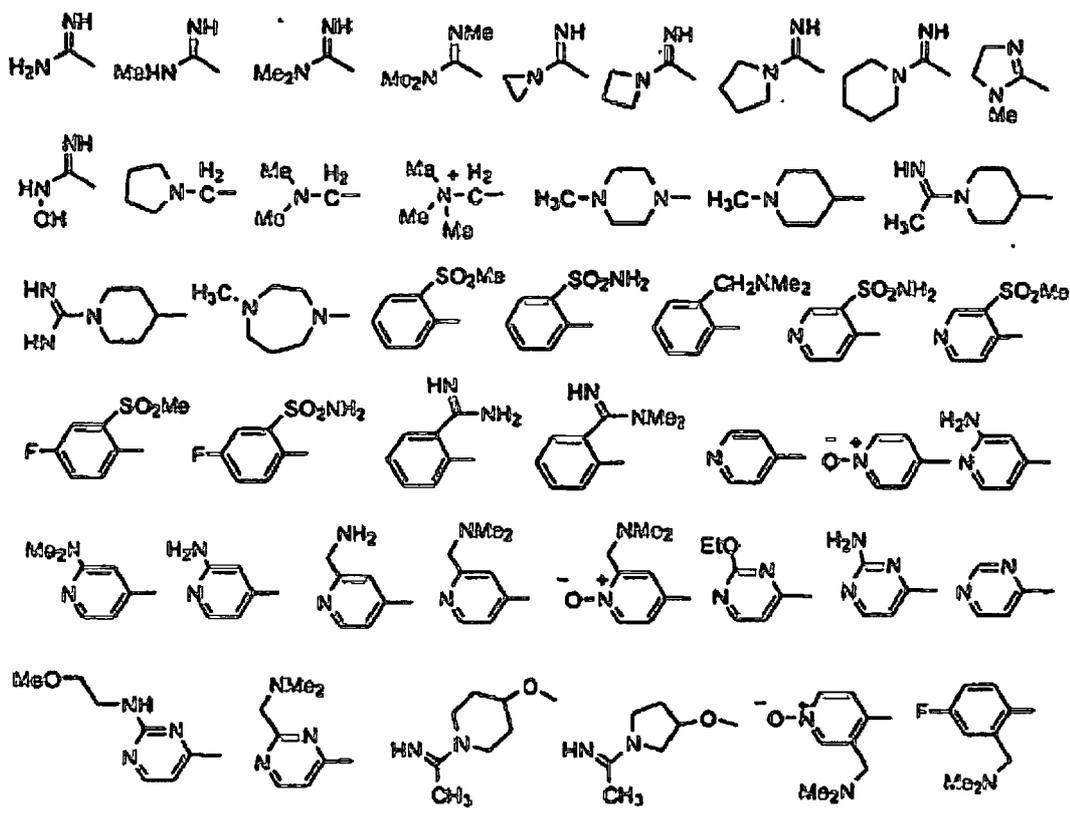
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0093] Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

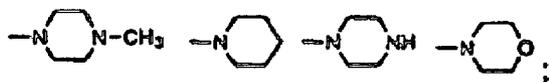


R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br;

R<sup>1d1</sup>, R<sup>1d2</sup>, R<sup>1d3</sup> und R<sup>1d4</sup> unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -OH, -OMe, -N(Me)CO<sub>2</sub>H, -N(Me)CO<sub>2</sub>Et und



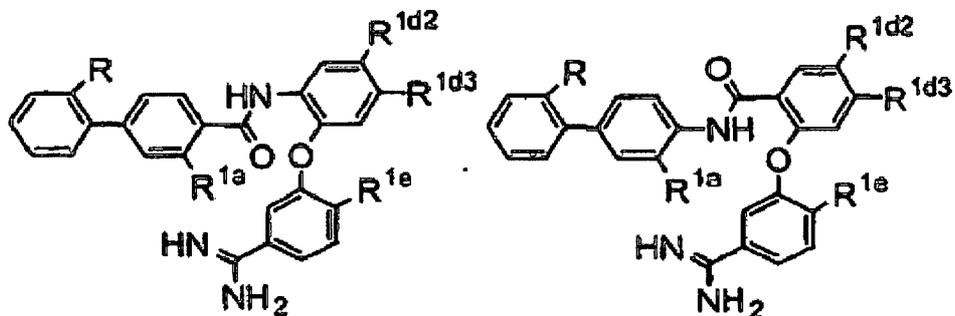
und

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -OH,

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0094]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



R ist ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von

-SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>1a</sup> ist ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F;

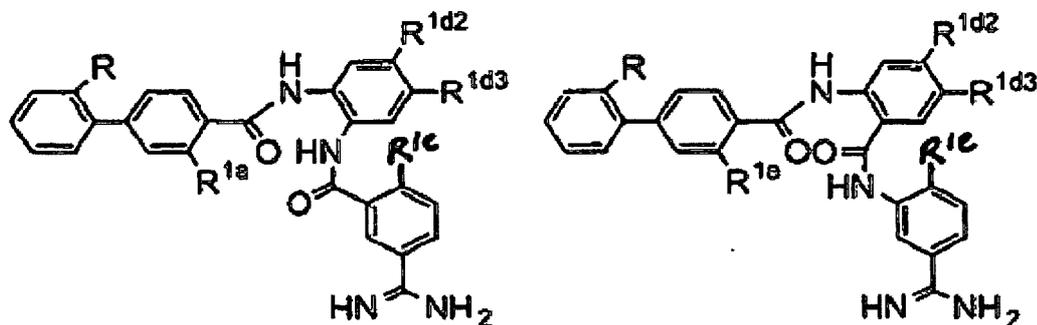
R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d3</sup> sind unabhängig ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Me, -OH, -OMe; und

R<sup>1e</sup> ist ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -OH,  
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0095]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



wobei:

R ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

-SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F;

R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d3</sup> unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

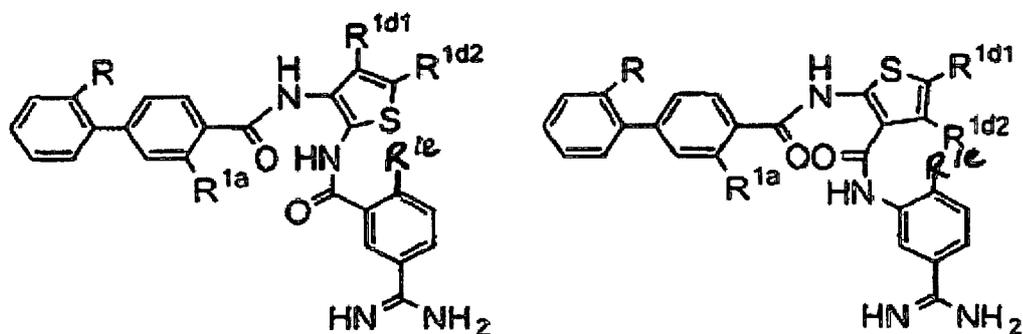
H, -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -OH, -OMe; und

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -OH,

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0096]** Die Erfindung stellt eine Verbindung der Formel Ib, wie vorstehend beschrieben, mit der folgenden Struktur bereit:



R ist ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

-SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>1a</sup> ist ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F;

R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d2</sup> sind unabhängig ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe; und

R<sup>1e</sup> ist ein Element, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:

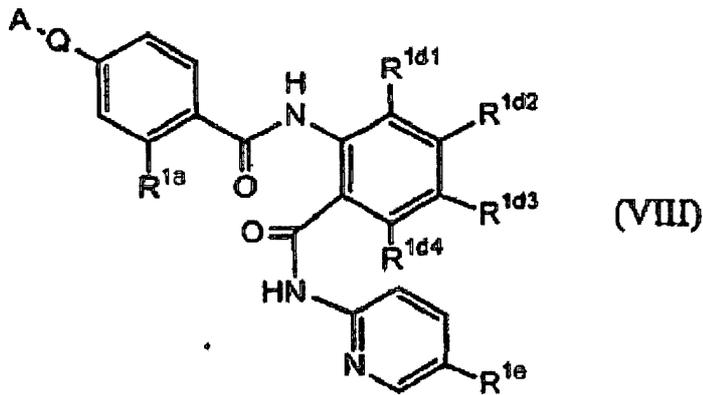
H, -OH,

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate und Prodrug-Derivate davon.

**[0097]** Die folgenden bevorzugten Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung stellen Verbindungen dar, in denen die zentrale aromatische Ringstruktur zweiwertiges Phenylen ist, jedoch die zweiwertige Phenylenstruktur gegen zweiwertige 6-gliedrige heteroaromatische Ringe mit 1 bis 3 Stickstoffatomen ausgetauscht sein kann. Ferner ist der ausgetauschte endständige aromatische Ring, gegen den eine R<sup>1e</sup>-Gruppe ausgetauscht ist, wie nachstehend in den bevorzugten Ausführungsbeispielen dargestellt, entweder eine Phenyl- oder eine 2-Pyridylgruppe, jedoch kann entweder das Phenyl oder 2-Pyridyl gegen andere 6-gliedrige heteroaromatische Ringe mit 1 bis 3 Stickstoffatomen ausgetauscht sein. Überdies kann ein Wasserstoffatom, das an einen Ringkohlenstoff an den dargestellten endständigen Ringen gebunden ist, oder die dargestellte endständige Ringstruktur kann gegen 2 bis 3 zusätzliche andere R<sup>1e</sup>-Gruppen als Wasserstoff jeweils unabhängig aus-

getauscht sein.

[0098] Eine bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Erfindung stellt eine Verbindung der Formel VIII bereit:

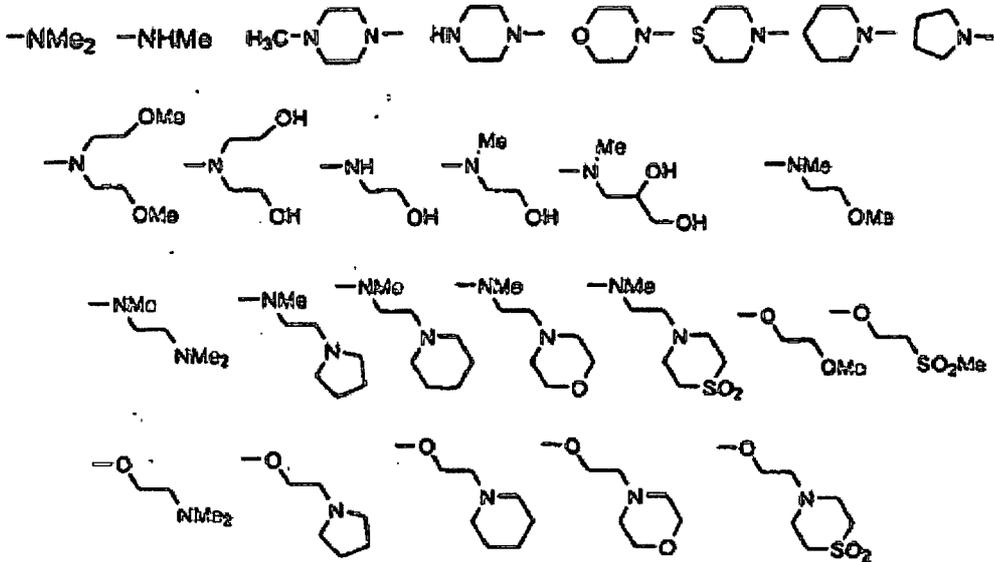


wobei:

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl und Br ausgewählt ist;

R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d4</sup> jeweils H oder F sind;

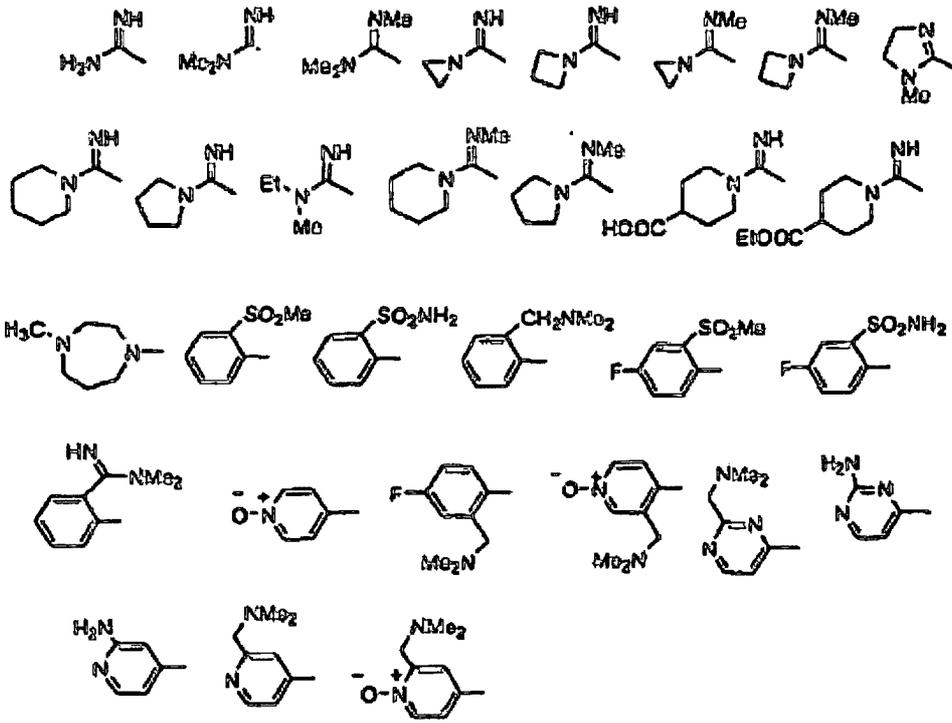
R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d3</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe von H, -Cl, -F, -Br, -OH, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>COOEt, -OCH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)COOEt und



-N(Me)COOEt, -N(Me)CH<sub>2</sub>OOH ausgewählt ist,

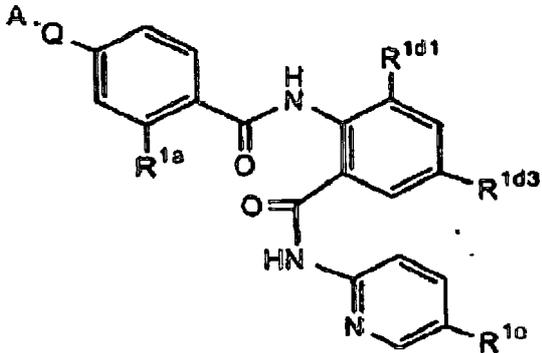
R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0099] Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel stellt eine Verbindung der Formel VIII mit der folgenden Struktur bereit:

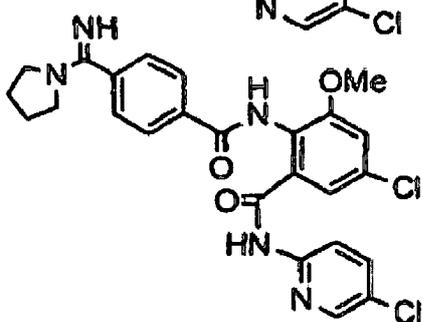
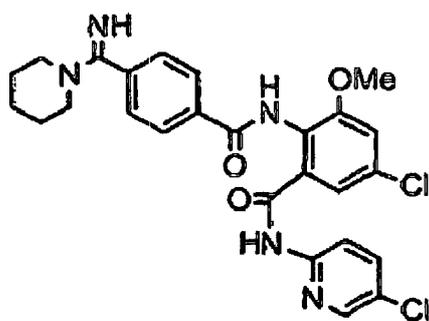
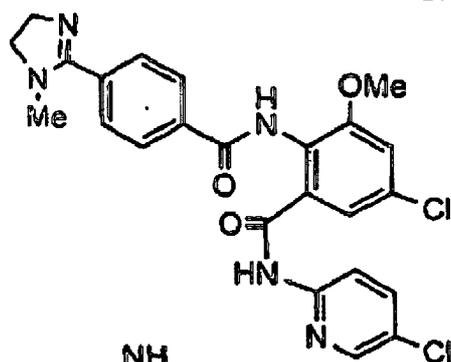
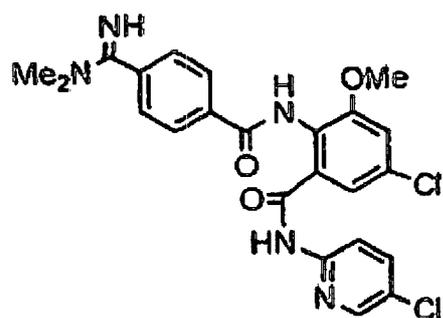
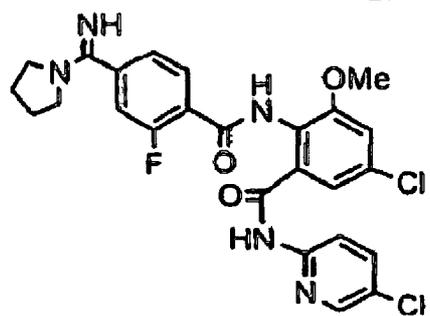
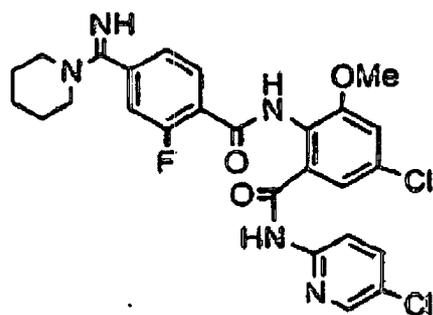
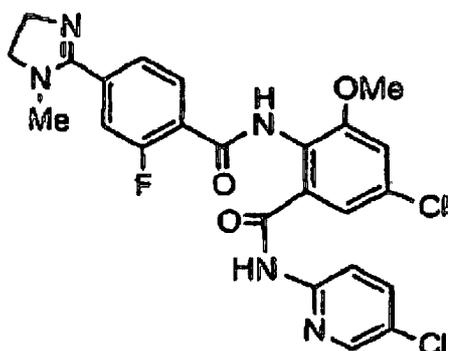
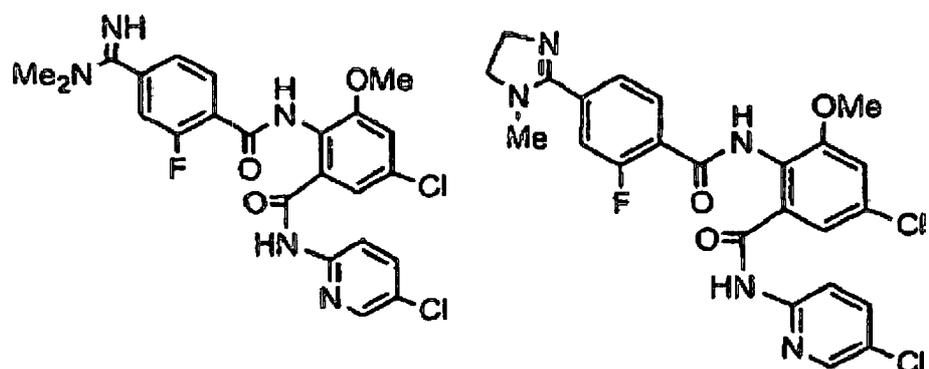


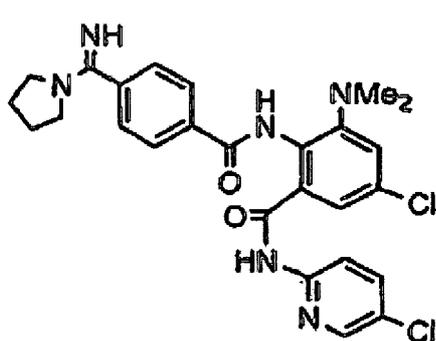
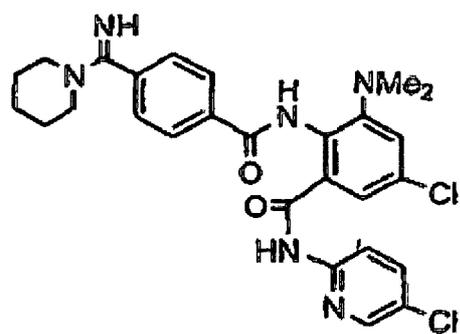
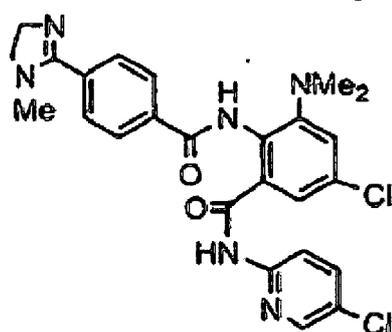
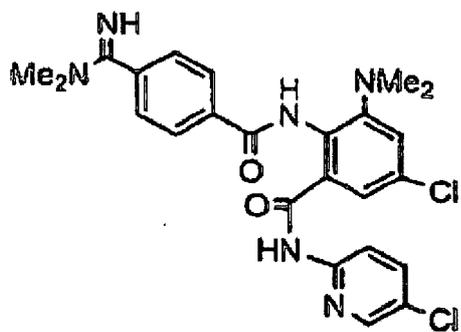
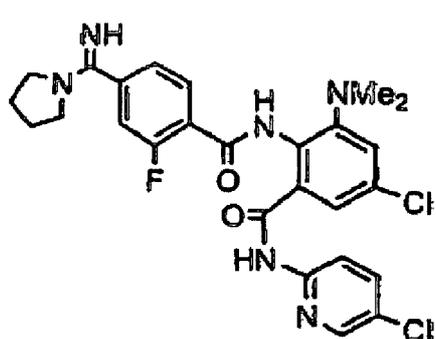
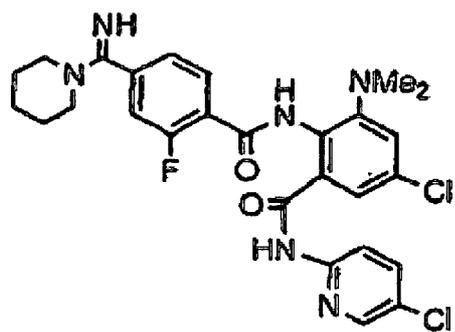
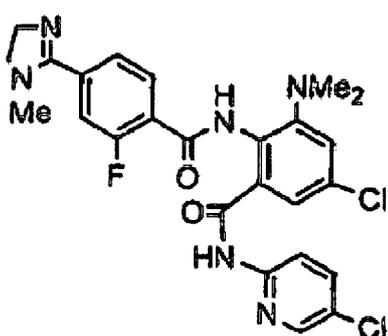
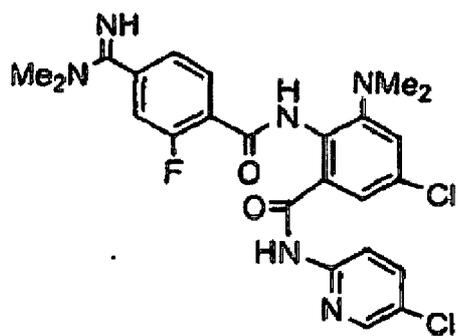
wobei:

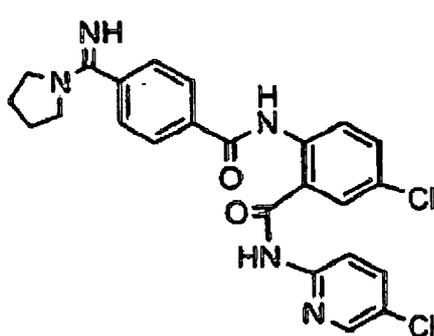
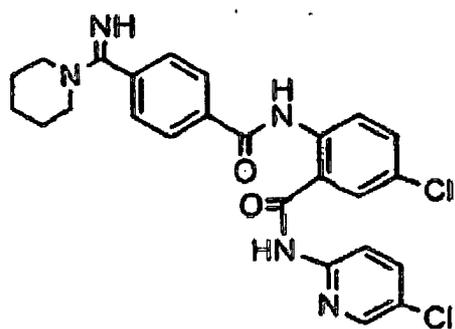
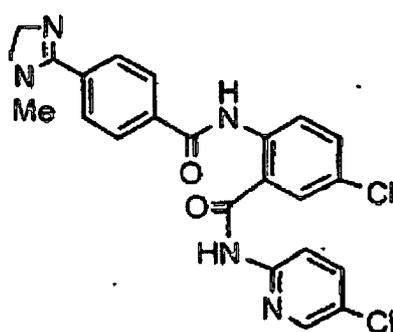
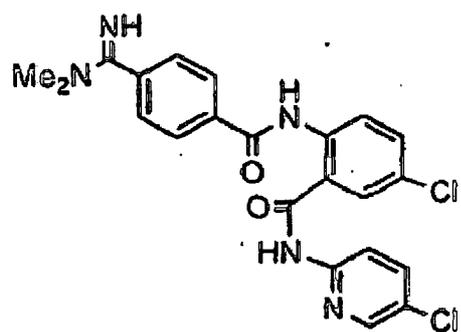
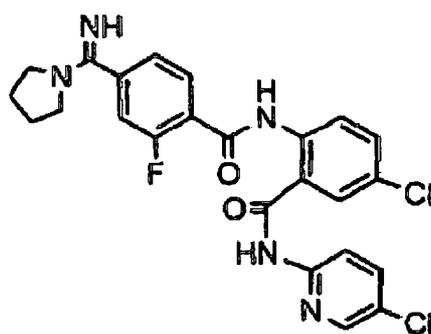
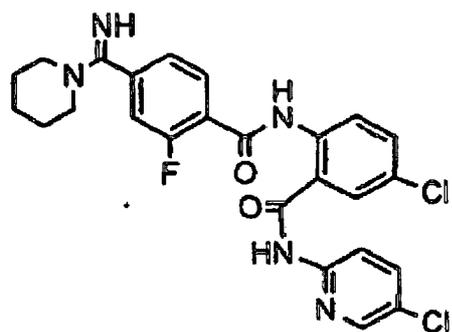
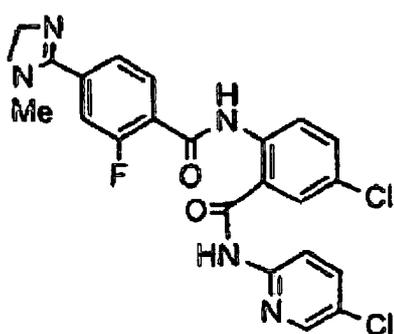
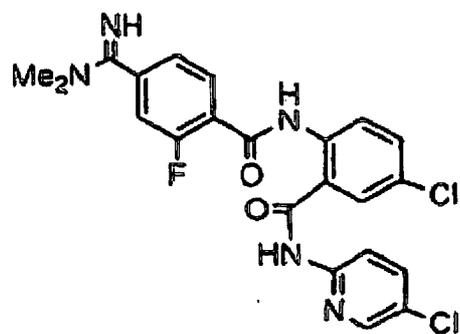
$R^{1a}$  ein Element ist, das aus der Gruppe von H oder -F ausgewählt ist;

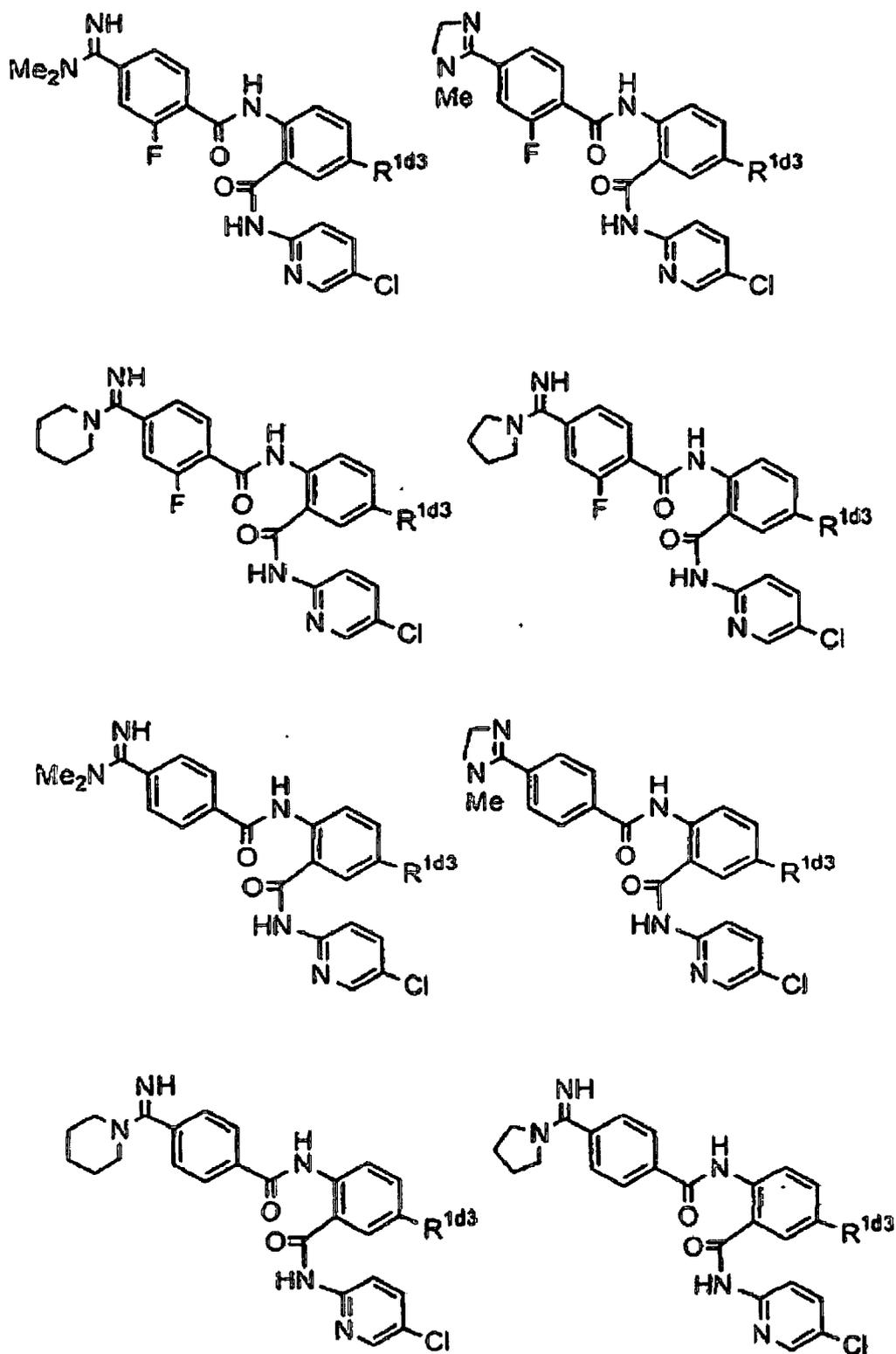
$R^{1d1}$  jeweils unabhängig ein Element ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe von H, -Cl, -OMe, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>COOEt, -OCH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)COOEt,











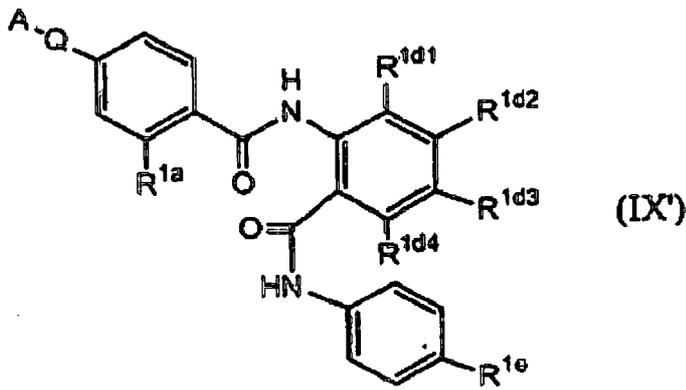
wobei

R<sup>1d3</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H und -OCF<sub>2</sub>H;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0101]** Noch ein weiteres Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung stellt eine Verbindung gemäß der Formel IX bereit, wie folgt:

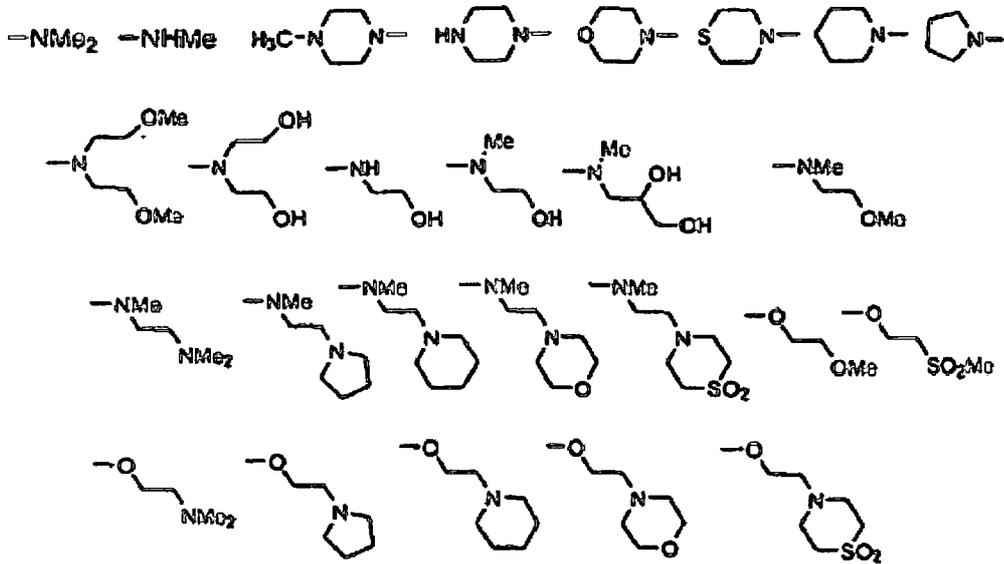


wobei:

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl und Br ausgewählt ist;

R<sup>1d2</sup> und R<sup>1d4</sup> jeweils H oder F sind;

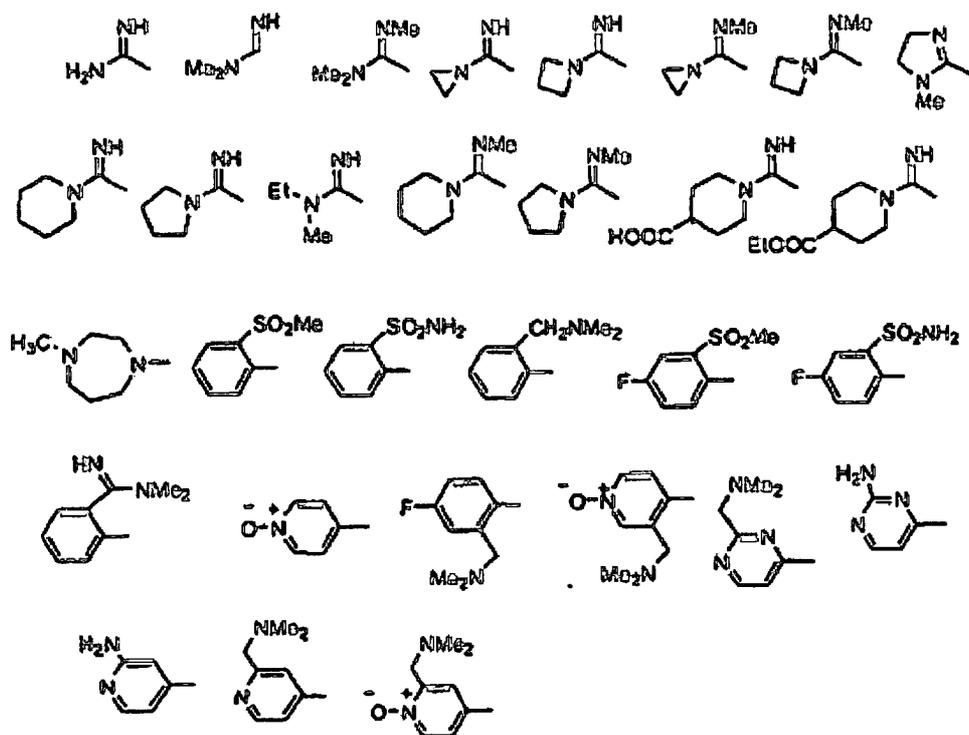
R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d3</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe ausgewählt ist von H, -Cl, -F, -Br, -OH, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>COOEt, -OCH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)COOEt,



-N(Me)COOEt, -N(Me)CH<sub>2</sub>OOH;

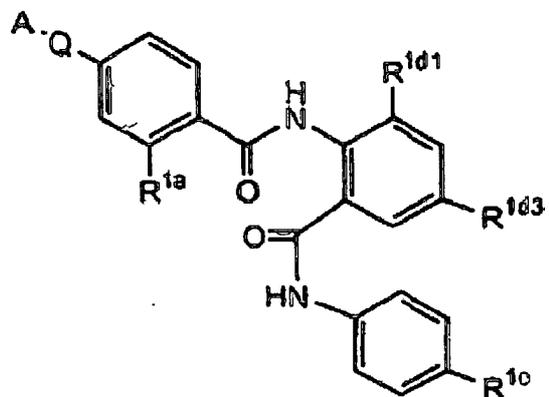
R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist;

A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:



und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

[0102] Ein besonders bevorzugtes Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung stellt solche Verbindungen mit der folgenden Formel bereit:

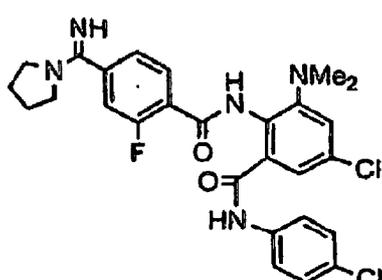
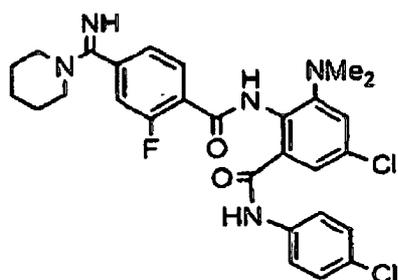
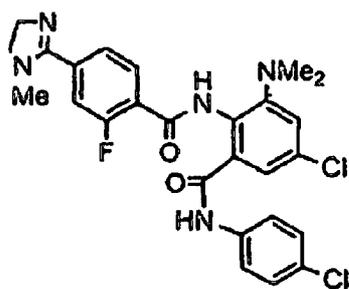
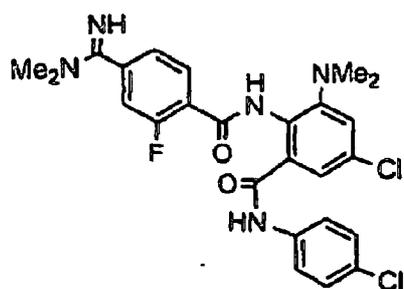
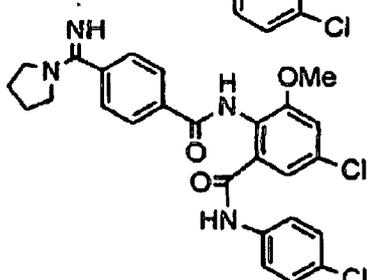
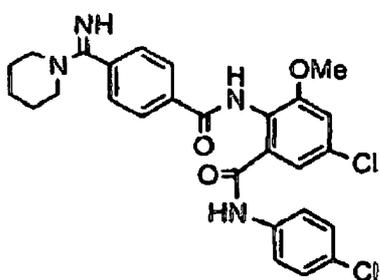
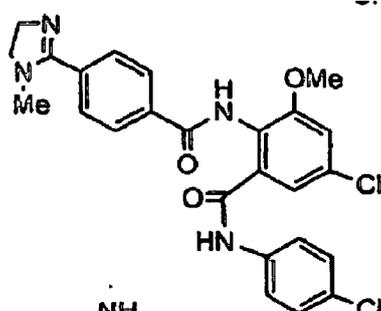
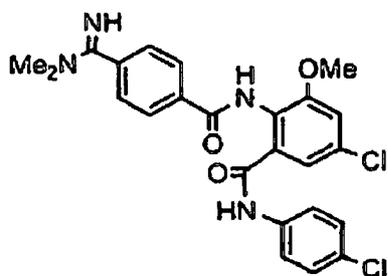
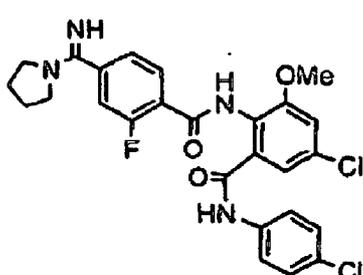
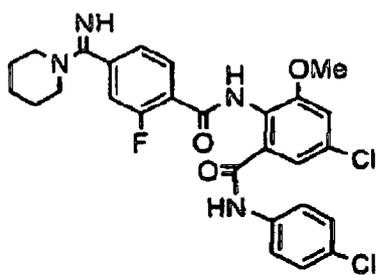


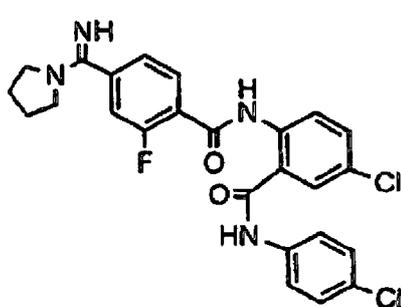
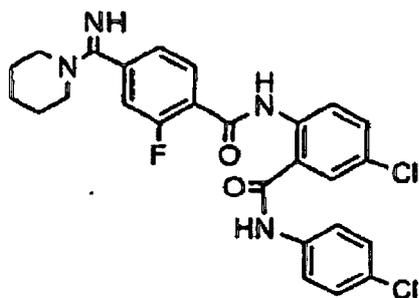
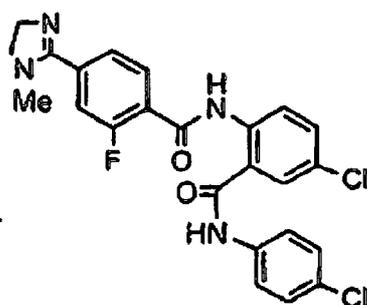
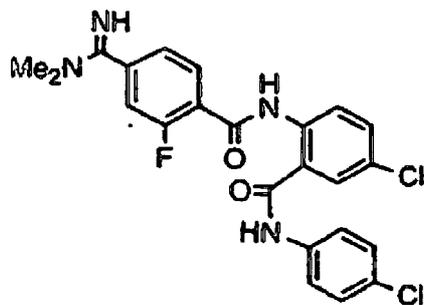
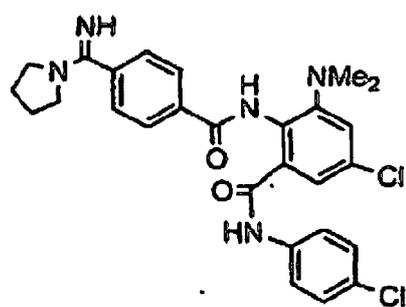
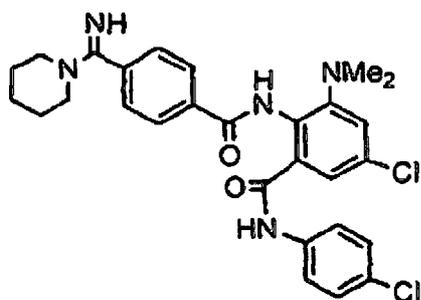
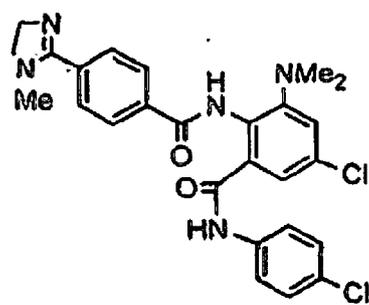
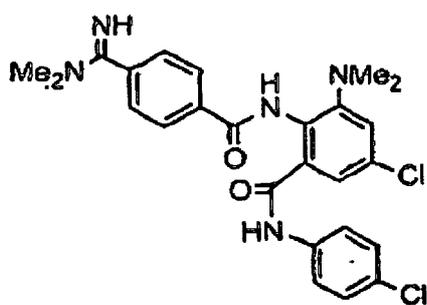
wobei:

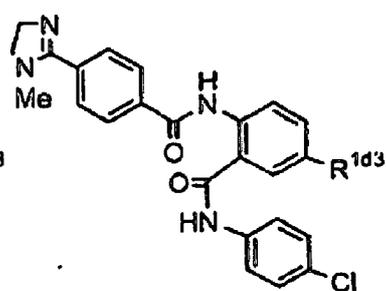
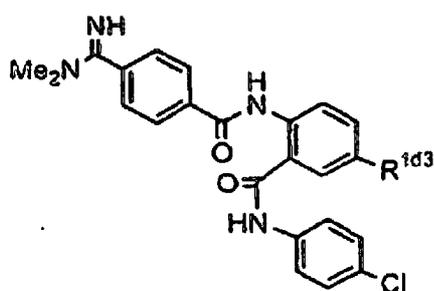
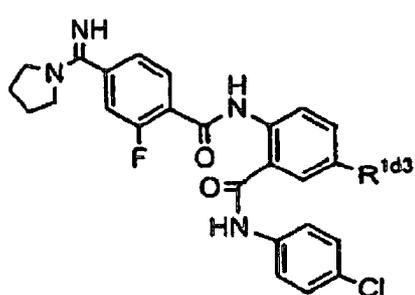
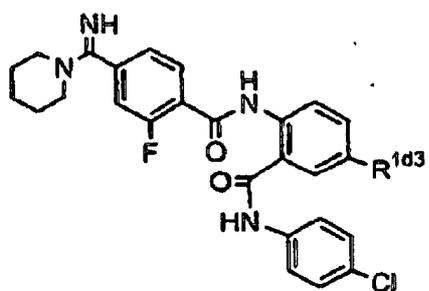
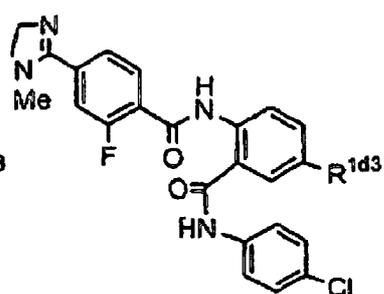
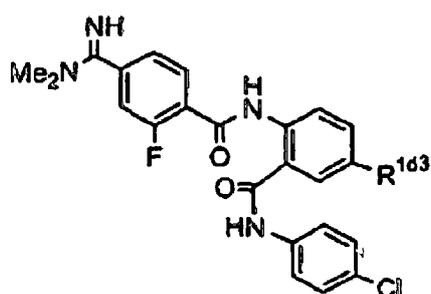
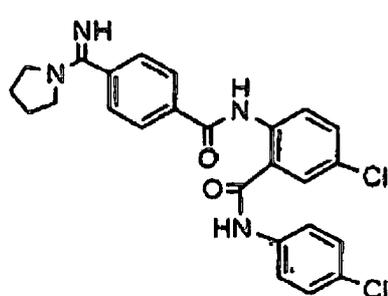
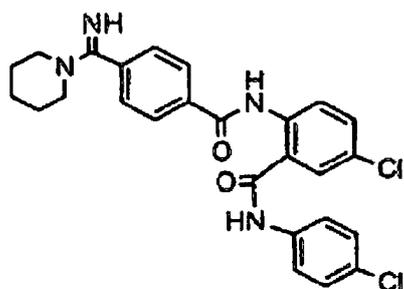
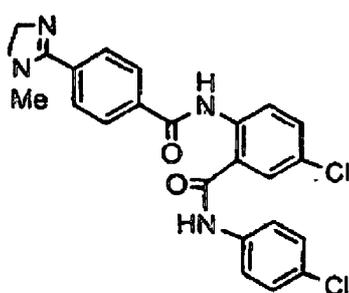
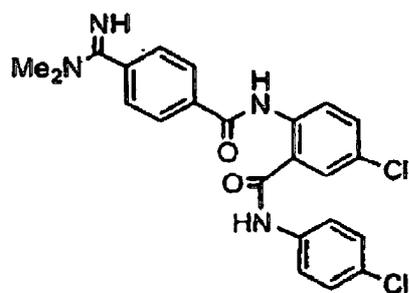
$R^{1a}$  ein Element ist, das aus der Gruppe von H oder -F ausgewählt ist;

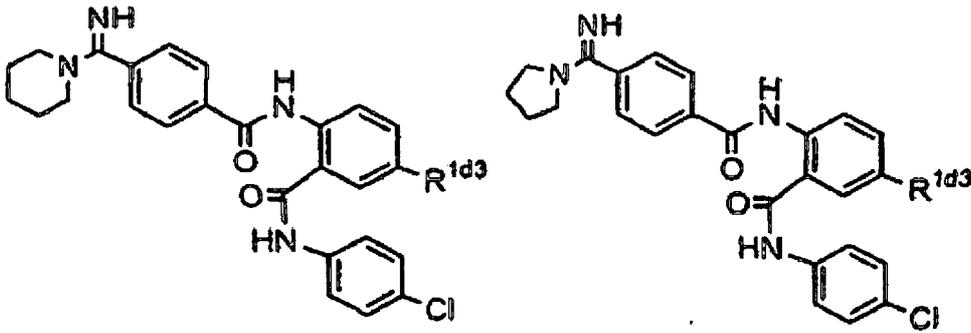
$R^{1d1}$  jeweils unabhängig ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von H, -Cl, -OMe, -NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>COOEt, -OCH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)CH<sub>2</sub>COOH, -N(Me)COOEt und











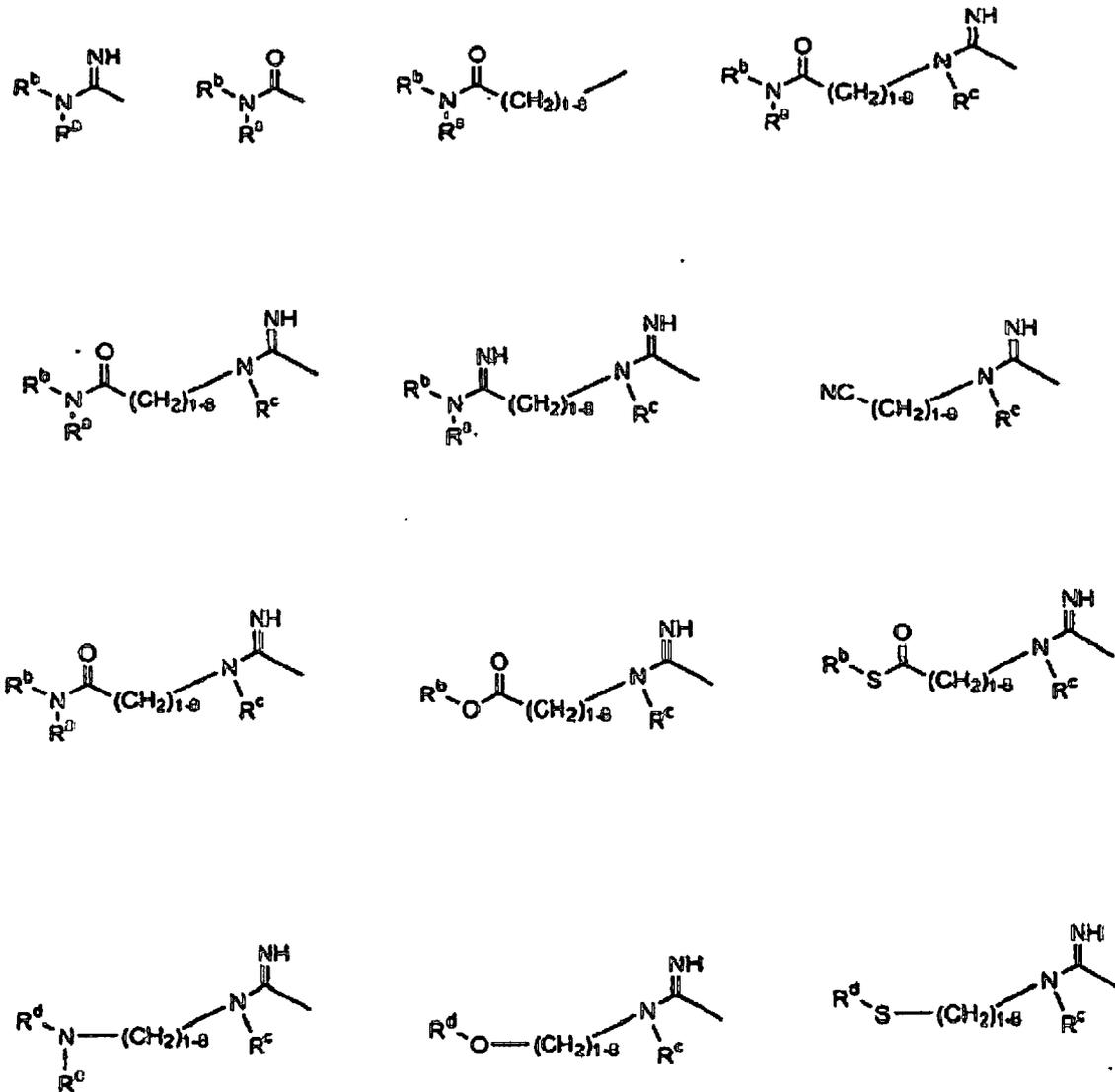
wobei

$R^{1d3}$  ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:

H, -F, -Cl, -Br, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H und -OCF<sub>2</sub>H,

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate davon.

**[0104]** Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung stellt Verbindungen gemäß der Erfindung bereit, wie hierin dargestellt, wobei der A-Q-Substituent ein Amidinosubstituent ist, dessen Aminenteil ein cyclisierter heterocyclischer Aminring, vorzugsweise ein gesättigter cyclisierter heterocyclischer Aminring ist und der cyclisierte Aminring mit 1-3 Elementen substituiert ist. Beispiele von solchen A-Q-Substituenten umfassen, sind jedoch nicht begrenzt auf:



wobei jedes von  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$  und  $R^e$  unabhängig ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Acyl und C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Acyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylester besteht und die Ra- und Rb-Gruppen zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie beide gebunden sind, cyclisiert werden können, um einen he-

terocyclischen C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Ring mit 1 bis 4 zusätzlichen Heteroringatomen zu bilden, die aus O, N und S ausgewählt sind,  
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate und Prodrug-Derivate davon.

**[0105]** Ein weiteres bevorzugtes Ausführungsbeispiel ist ein Ausführungsbeispiel, in dem die vorstehend als Substituenten für den cyclisierten heterocyclischen Aminring dargestellten Amidinogruppen statt dessen eine acyclische Amidino-A-Q-Gruppe bilden, und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate und Prodrug-Derivate davon.

**[0106]** Solche Verbindungen werden gebildet, indem das geeignete acyclische Amin oder cyclisierte Amin mit der Amidinogruppe oder mit einer Thioiminogruppe zur Reaktion gebracht wird, wobei der Rest der Strukturen D-E-G-J-X wie in Formel I oder wie in einer bevorzugten D-E-G-J-X-Struktur, die in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel hierin dargestellt ist, definiert ist. Andere Weisen zum Erzeugen solcher Verbindungsstrukturen sind für einen gewöhnlichen Fachmann auf diesem Gebiet bei der Betrachtung der Beschreibung hierin und der dargestellten bevorzugten Ausführungsbeispiele ersichtlich.

**[0107]** Diese Erfindung umfaßt auch alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate, Solvate und Prodrug-Derivate der bevorzugten Verbindungen. Außerdem können die bevorzugten Verbindungen in verschiedenen isomeren und tautomeren Formen existieren und alle derartigen Formen sollen zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Solvaten, Isomeren und Tautomeren in die Erfindung eingeschlossen sein.

**[0108]** Die Verbindungen dieser Erfindung können als freie Säure oder Base isoliert oder in Salze von verschiedenen anorganischen und organischen Säuren und Basen umgewandelt werden. Solche Salze liegen innerhalb des Schutzbereichs dieser Erfindung. Nicht-toxische und physiologisch kompatible Salze sind besonders nützlich, obwohl andere, weniger erwünschte Salze in den Prozessen der Isolation und Reinigung Nutzen haben können.

**[0109]** Eine Anzahl von Verfahren sind für die Herstellung der vorstehend beschriebenen Salze nützlich und sind Fachleuten bekannt. Die freie Säure- oder freie Basenform einer Verbindung von einer der obigen Formeln kann beispielsweise mit einem oder mehreren Moläquivalenten der gewünschten Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel wie Wasser zur Reaktion gebracht werden, wonach das Lösungsmittel durch Verdampfung, Destillation oder Gefrier-trocknen entfernt wird. Alternativ kann die freie Säure- oder Basenform des Produkts über ein Ionenaustauschharz geleitet werden, um das gewünschte Salz zu bilden, oder eine Salzform des Produkts kann in eine andere unter Verwendung desselben allgemeinen Prozesses umgewandelt werden.

#### Prodrug-Derivate von Verbindungen

**[0110]** Diese Erfindung umfaßt auch Prodrug-Derivate der hierin enthaltenen Verbindungen. Der Begriff "Prodrug" bezieht sich auf ein pharmakologisch inaktives Derivat eines Mutterarzneimittelmoleküls, das eine entweder spontane oder enzymatische Biotransformation innerhalb des Organismus erfordert, um das aktive Arzneimittel freizusetzen. Prodrugs sind Variationen von Derivaten der Verbindungen dieser Erfindung, die Gruppen aufweisen, die unter metabolischen Bedingungen spaltbar sind. Prodrugs werden zu den Verbindungen der Erfindung, die in vivo pharmazeutisch aktiv sind, wenn sie einer Solvolyse unter physiologischen Bedingungen unterzogen werden oder einem enzymatischen Abbau unterzogen werden. Prodrug-Verbindungen dieser Erfindung können einzeln, doppelt, dreifach usw. in Abhängigkeit von der Anzahl von Biotransformationsschritten, die erforderlich sind, um das aktive Arzneimittel innerhalb des Organismus freizusetzen, genannt werden und geben die Anzahl von Funktionalitäten an, die in einer Form vom Vorstufentyp vorhanden sind. Prodrugformen bieten häufig Vorteile von Löslichkeit, Gewebekompatibilität oder verzögerter Freisetzung im Säugerorganismus (siehe Bundgard, Design of Prodrugs, S. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985, und Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, S. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992). Prodrugs, die üblicherweise auf dem Fachgebiet bekannt sind, umfassen Säurederivate, die Fachleuten gut bekannt sind, wie beispielsweise Ester, die durch Reaktion der Muttersäuren mit einem geeigneten Alkohol hergestellt werden, oder Amide, die durch Reaktion der Muttersäureverbindung mit einem Amin hergestellt werden, oder Basengruppen, die zur Reaktion gebracht werden, um ein acyliertes Basenderivat zu bilden. Überdies können die Prodrug-Derivate dieser Erfindung mit anderen hierin gelehrt Merkmalen kombiniert werden, um die Bioverfügbarkeit zu verbessern.

**[0111]** Wie vorstehend erwähnt, finden die Verbindungen dieser Erfindung Nutzen als therapeutische Mittel

für Krankheitszustände in Säugern, die Störungen der Gerinnung aufweisen, wie z.B. bei der Behandlung oder Verhinderung von instabiler Angina, refraktärer Angina, Myokardinfarkt, vorübergehenden ischämischen Anfällen, Thromboseanfall, Embolieanfall, verteilter intravaskulärer Koagulation, einschließlich der Behandlung von septischem Schock, tiefer Venenthrombose bei der Verhinderung von Lungenembolie oder der Behandlung von erneutem Verschuß oder Restenose von erneut durchströmten Herzkranzarterien. Ferner sind diese Verbindungen für die Behandlung oder Prophylaxe von denjenigen Krankheiten nützlich, die die Erzeugung und/oder Wirkung eines Faktor Xa/Prothrombinase-Komplexes beinhalten. Dies umfaßt eine Anzahl von Thrombose- und Prothrombosezuständen, in denen die Gerinnungskaskade aktiviert wird, die umfassen, jedoch nicht begrenzt sind auf tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, thromboembolytische Komplikationen einer Operation und peripheren Arterienverschuß.

**[0112]** Folglich umfaßt ein Verfahren zum Verhindern oder Behandeln eines Zustandes in einem Säuger, der durch unerwünschte Thrombose gekennzeichnet ist, die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung dieser Erfindung an den Säuger. Zusätzlich zu den vorstehend angegebenen Krankheitszuständen umfassen andere Krankheiten, die durch die Verabreichung von Verbindungen dieser Erfindung behandelbar oder verhinderbar sind, ohne Begrenzung verschließende Herzkranzthrombenbildung, die sich entweder aus thrombolytischer Therapie oder einer perkutanen transluminalen Herzkranzgefäßplastik ergibt, Thrombenbildung im Venengefäßsystem, verteilte intravaskuläre Koagulopathie, ein Zustand, bei dem ein schneller Verbrauch von Gerinnungsfaktoren besteht, und systemische Gerinnung, die zur Bildung von lebensbedrohlichen Thromben führt, die im ganzen Mikrogefäßsystem auftreten, was zu einem weitverbreiteten Organversagen, Blutung verursachendem Schlag führt, Nierendialyse, Blutsauerstoffaufnahme und Herzkatheterisierung.

**[0113]** Die Verbindungen der Erfindung finden auch bei einem Verfahren zum Inhibieren der Gerinnung von biologischen Proben Nutzen, welches die Verabreichung einer Verbindung der Erfindung umfaßt.

**[0114]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in Kombination mit anderen therapeutischen oder diagnostischen Mitteln verwendet werden. In bestimmten bevorzugten Ausführungsbeispielen können die Verbindungen dieser Erfindung zusammen mit anderen Verbindungen, die typischerweise für diese Zustände vorgeschrieben sind, gemäß der allgemein anerkannten medizinischen Praxis gemeinsam verabreicht werden, wie z.B. gerinnungshemmende Mittel, thrombolytische Mittel oder andere Thromboseverhinderungsmittel, einschließlich Blutplättchenklumpungsinhibitoren, Gewebeplasminogenaktivatoren, Urokinase, Prourokinase, Streptokinase, Heparin, Aspirin oder Warfarin. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in synergistischer Weise wirken, um den erneuten Verschuß nach einer erfolgreichen Thrombotherapie zu verhindern und/oder die Zeit bis zum erneuten Durchfluß zu verringern. Diese Verbindungen können auch ermöglichen, daß verringerte Dosen der thrombolytischen Mittel verwendet werden, und daher potentiell eine Blutung verursachende Nebenwirkungen minimieren. Die Verbindungen dieser Erfindung können in vivo, gewöhnlich in Säugern wie z.B. Primaten (z.B. Menschen), Schaf, Pferden, Rind, Schweinen, Hunden, Katzen, Ratten und Mäusen oder in vitro verwendet werden.

**[0115]** Die biologischen Eigenschaften der Verbindungen der vorliegenden Erfindung können leicht durch Verfahren gekennzeichnet werden, die auf dem Fachgebiet gut bekannt sind, beispielsweise durch die In-Vitro-Proteaseaktivitätstests und In-Vivo-Studien, um die thromboseverhindernde Wirksamkeit und Effekte auf die Hämostase und hämatologischen Parameter zu bewerten, wie sie in den Beispielen dargestellt sind.

**[0116]** Diagnoseanwendungen der Verbindungen dieser Erfindung verwenden typischerweise Formulierungen in Form von Lösungen oder Suspensionen. Bei der Handhabung von Thrombostörungen können die Verbindungen dieser Erfindung in Zusammensetzungen wie z.B. Tabletten, Kapseln oder Elixieren zur oralen Verabreichung, Suppositorien, sterilen Lösungen oder Suspensionen oder injizierbaren Verabreichung und dergleichen verwendet werden oder in geformte Artikel integriert sein. Personen, die eine Behandlung unter Verwendung der Verbindungen dieser Erfindung benötigen (typischerweise Säuger), können Dosierungen verabreicht werden, die eine optimale Wirksamkeit bereitstellen. Die Dosis und das Verfahren zur Verabreichung variieren von Person zu Person und hängen von solchen Faktoren wie der Art von behandeltem Säuger, seinem Geschlecht, Gewicht, seiner Ernährung, der gleichzeitigen Medikation, dem gesamten klinischen Zustand, den speziellen verwendeten Verbindungen, der speziellen Verwendung, für die diese Verbindungen verwendet werden, und anderen Faktoren ab, die Medizinfachleute erkennen werden.

**[0117]** Formulierungen der Verbindungen dieser Erfindung werden zur Lagerung oder Verabreichung durch Mischen der Verbindung mit dem gewünschten Grad an Reinheit mit physiologisch verträglichen Trägern, Exzipienten, Stabilisatoren usw. hergestellt und können in Formulierungen mit anhaltender Freisetzung oder zeit-

lich gesteuerter Freisetzung bereitgestellt werden. Verträgliche Träger oder Verdünnungsmittel zur therapeutischen Verwendung sind auf dem pharmazeutischen Gebiet gut bekannt und sind beispielsweise in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R. Gennaro Ausg. 1985) beschrieben. Solche Materialien sind für die Empfänger bei den verwendeten Dosierungen und Konzentrationen nicht-toxisch und umfassen Puffer wie z.B. Phosphat, Citrat, Acetat und andere organische Säuresalze, Antioxidantien wie z.B. Ascorbinsäure, Peptide mit niedrigem Molekulargewicht (weniger als etwa zehn Reste) wie z.B. Polyarginin, Proteine wie z.B. Serumalbumin, Gelatine oder Immunoglobuline, hydrophile Polymere wie z.B. Polyvinylpyrrolidon, Aminosäuren wie z.B. Glycin, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Arginin, Monosaccharide, Disaccharide und andere Kohlenhydrate, einschließlich Cellulose und ihrer Derivate, Glucose, Mannose oder Dextrinen, Chelatbildner wie z.B. EDTA, Zuckeralkohole wie z.B. Mannit oder Sorbit, Gegenionen wie z.B. Natrium und/oder nicht-ionische Tenside wie z.B. Tween, Pluronic oder Polyethylenglycol.

**[0118]** Dosierungsformulierungen der Verbindungen dieser Erfindung, die für die therapeutische Verabreichung verwendet werden sollen, müssen steril sein. Die Sterilität wird durch Filtration durch sterile Membranen wie z.B. Membranen mit 0,2 Mikrometern oder durch andere herkömmliche Verfahren leicht erreicht. Die Formulierungen werden typischerweise in lyophilisierter Form oder als wässrige Lösung gelagert. Der pH-Wert der Zubereitungen dieser Erfindung ist typischerweise 3-11, bevorzugter 5-9 und am meisten bevorzugt 7-8. Es ist selbstverständlich, daß die Verwendung von bestimmten der vorangehenden Exzipienten, Träger oder Stabilisatoren zur Bildung von cyclischen Polypeptidsalzen führt. Obwohl der bevorzugte Verabreichungsweg durch Injektion ist, werden andere Verfahren zur Verabreichung auch erwartet, wie z.B. oral, intravenös (Bolus und/oder Infusion), subkutan, intramuskulär, über den Dickdarm, rektal, nasal, transdermal oder intraperitoneal, wobei eine Vielzahl von Dosierungsformen verwendet werden, wie z.B. Suppositorien, implantierte Pellets oder kleine Zylinder, Aerosole, orale Dosierungsformulierungen und örtliche Formulierungen wie z.B. Salben, Tropfen und Hautpflaster. Die Verbindungen dieser Erfindung werden wünschenswerterweise in geformte Artikel wie z.B. Implantate integriert, die inerte Materialien wie z.B. bioabbaubare Polymere oder synthetische Silikone, beispielsweise Silastic, Silikongummi oder andere Polymere, die kommerziell erhältlich sind, verwenden können.

**[0119]** Die Verbindungen der Erfindung können auch in Form von Liposomabgabesystemen wie z.B. kleinen einlagigen Bläschen, großen einlagigen Bläschen und mehrlagigen Bläschen verabreicht werden. Liposome können aus einer Vielzahl von Lipiden wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen gebildet werden.

**[0120]** Die Verbindungen dieser Erfindung können auch durch die Verwendung von Antikörpern, Antikörperfragmenten, Wachstumsfaktoren, Hormonen oder anderen Zielanteilen geliefert werden, mit welchen die Verbindungsmoleküle gekoppelt sind. Die Verbindungen dieser Erfindung können auch mit geeigneten Polymeren als abzielbare Arzneimittelträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyranopolymere, Polyhydroxy-propyl-methacrylamid-phenol, Polyhydroxyethyl-aspartamid-phenol oder Polyethylenoxid-polylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Ferner können die Verbindungen der Erfindung mit einer Klasse von bioabbaubaren Polymeren gekoppelt sein, die beim Erreichen einer gesteuerten Freisetzung eines Arzneimittels nützlich sind, beispielsweise Polymilchsäure, Polyglycolsäure, Copolymere von Polymilch- und Polyglycolsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphipathische Blockcopolymere von Hydrogelen. Polymere und halbdurchlässige Polymermatrizes können zu geformten Gegenständen geformt werden, wie z.B. Ventile, Stents, Schlauch, Prothesen und dergleichen.

**[0121]** Therapeutische flüssige Verbindungsformulierungen werden im Allgemeinen in einen Behälter mit einer sterilen Zugangsöffnung, beispielsweise einen intravenösen Lösungsbeutel oder ein Fläschchen mit einer Sperre, die durch eine subkutane Injektionsnadel durchstechbar ist, gegeben.

**[0122]** Therapeutisch wirksame Dosierungen können entweder durch In-Vitro- oder In-Vivo-Verfahren bestimmt werden. Für jede spezielle Verbindung der vorliegenden Erfindung können einzelne Bestimmungen durchgeführt werden, um die erforderliche optimale Dosierung zu bestimmen. Der Bereich von therapeutisch wirksamen Dosierungen wird vom Verabreichungsweg, von den therapeutischen Zielen und vom Zustand des Patienten beeinflusst. Zur Injektion durch eine subkutane Nadel kann angenommen werden, daß die Dosierung in die Körperflüssigkeiten geliefert wird. Für andere Verabreichungswege muß die Absorptionseffektivität einzeln für jede Verbindung durch Verfahren bestimmt werden, die in der Pharmakologie gut bekannt sind. Folglich kann es erforderlich sein, daß der Therapeut die Dosierung titriert und den Verabreichungsweg nach Bedarf modifiziert, um die optimale therapeutische Wirkung zu erhalten. Die Bestimmung von wirksamen Dosierungspegeln, das heißt, der Dosierungspegel, die erforderlich sind, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen,

werden von einem Fachmann leicht bestimmt. Typischerweise werden Anwendungen einer Verbindung mit niedrigeren Dosierungspegeln begonnen, wobei die Dosierungspegel erhöht werden, bis die gewünschte Wirkung erreicht wird.

**[0123]** Die Verbindungen der Erfindung können oral oder parenteral in einer wirksamen Menge innerhalb des Dosierungsbereichs von etwa 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis 50 mg/kg und bevorzugter etwa 1 bis 20 mg/kg in einem Schema in einer einzelnen oder 2- bis 4-geteilten täglichen Dosen und/oder einer kontinuierlichen Infusion verabreicht werden.

**[0124]** Typischerweise werden etwa 5 bis 500 mg einer Verbindung oder eines Gemisches von Verbindungen dieser Erfindung als freie Säure- oder Basenform oder als pharmazeutisch verträgliches Salz mit einem physiologisch verträglichen Vehikel, Träger, Exzipienten, Bindemittel, Konservierungsmittel, Stabilisator, Farbstoff, Geschmacksmittel usw. vermischt, wie durch die anerkannte pharmazeutische Praxis gefordert. Die Menge an Wirkstoff in diesen Zusammensetzungen ist derart, daß eine geeignete Dosierung im angegebenen Bereich erhalten wird.

**[0125]** Typische Hilfsmittel, die in Tabletten, Kapseln und dergleichen integriert werden können, sind Bindemittel wie z.B. Acacia, Maisstärke oder Gelatine und Exzipienten wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Zerfallsmittel wie Maisstärke oder Alginsäure, Schmiermittel wie z.B. Magnesiumstearat, Süßungsmittel wie z.B. Saccharose oder Lactose oder Geschmacksmittel. Wenn eine Dosierungsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu den obigen Materialien auch flüssige Träger wie z.B. Wasser, Salzlösung oder ein Fettöl enthalten. Andere Materialien von verschiedenen Arten können als Beschichtungen oder als Modifikationsmittel der physikalischen Form der Dosierungseinheit verwendet werden. Sterile Zusammensetzungen zur Injektion können gemäß der herkömmlichen pharmazeutischen Praxis formuliert werden. Eine Auflösung oder Suspension der aktiven Verbindung in einem Träger wie z.B. einem Öl oder einem synthetischen fetten Träger wie z.B. Ölsäureethylester oder in einem Liposom können beispielsweise erwünscht sein. Puffer, Konservierungsmittel, Antioxidantien und dergleichen können gemäß der anerkannten pharmazeutischen Praxis integriert werden.

#### Herstellung von Verbindungen

**[0126]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können entweder durch Fest- oder Flüssigphasenverfahren, die in Standardlehrbüchern beschrieben und angeführt sind, oder durch eine Kombination beider Verfahren synthetisiert werden. Diese Verfahren sind auf dem Fachgebiet gut bekannt. Siehe Bodanszky, "The Principles of Peptide Synthesis", Hafner, et al., Hrsg. Springer-Verlag, Berlin, 1984.

**[0127]** Ausgangsmaterialien, die in irgendeinem dieser Verfahren verwendet werden, sind von chemischen Verkäufern kommerziell erhältlich, wie z.B. Aldrich, Sigma, Nova Biochemicals, Bachem Biosciences und dergleichen, oder können durch bekannte Verfahren leicht synthetisiert werden.

**[0128]** Die Reaktionen werden in Standard-Laborglasware und -Reaktionsgefäßen unter Reaktionsbedingungen von Standardtemperatur und -druck ausgeführt, außer wenn anders angegeben.

**[0129]** Während der Synthese dieser Verbindungen werden die funktionalen Gruppen der Aminosäurederivate, die in diesen Verfahren verwendet werden, durch Blockierungsgruppen geschützt, um eine Kreuzreaktion während der Kopplungsprozedur zu verhindern. Beispiele von geeigneten Blockierungsgruppen und ihre Verwendung sind in "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Academic Press, Band 3 (Groß et al., Hrsg., 1981) und Band 9 (1987) beschrieben, deren Offenbarungen durch den Hinweis hierin aufgenommen werden.

**[0130]** Die Verbindungen gemäß der Erfindung können unter Verwendung von auf dem Fachgebiet gut bekannten Prozeduren synthetisiert werden. Die Reaktionsprodukte werden durch herkömmliche Verfahren, typischerweise durch Lösungsmittelextraktion in einem kompatiblen Lösungsmittel, isoliert und gereinigt. Die Produkte können durch Säulenchromatographie oder andere geeignete Verfahren weiter gereinigt werden.

#### Zusammensetzungen und Formulierungen

**[0131]** Die Verbindungen dieser Erfindung können als freie Säure oder Base isoliert oder in Salze von verschiedenen anorganischen und organischen Säuren und Basen umgewandelt werden. Solche Salze liegen innerhalb des Schutzbereichs dieser Erfindung. Nicht-toxische und physiologisch verträgliche Salze sind besonders nützlich, obwohl andere, weniger erwünschte Salze in den Prozessen der Isolation und Reinigung Nutzen haben können.

**[0132]** Eine Anzahl von Verfahren sind für die Herstellung der vorstehend beschriebenen Salze nützlich und sind Fachleuten bekannt. Beispielsweise Reaktion der freien Säure- oder freien Basenform einer Verbindung der vorstehend angeführten Strukturen mit einem oder mehreren Moläquivalenten der gewünschten Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel wie Wasser, wonach das Lösungsmittel durch Verdampfung, Destillation oder Gefriertrocknen entfernt wird. Alternativ kann die freie Säure- oder Basenform des Produkts über ein Ionenaustauschharz geleitet werden, um das gewünschte Salz zu bilden oder eine Salzform des Produkts kann unter Verwendung desselben allgemeinen Prozesse in eine andere umgewandelt werden.

**[0133]** Diagnoseanwendungen der Verbindungen dieser Erfindung verwenden typischerweise Formulierungen wie z.B. Lösung oder Suspension. Bei der Handhabung von Thrombosesstörungen können die Verbindungen dieser Erfindung in Zusammensetzungen wie z.B. Tabletten, Kapseln oder Elixieren zur oralen Verabreichung, Suppositorien, sterilen Lösungen oder Suspensionen oder injizierbaren Verabreichung und dergleichen verwendet werden oder in geformte Artikel integriert sein. Personen, die eine Behandlung unter Verwendung der Verbindungen dieser Erfindung benötigen (typischerweise Säuger), können Dosierungen verabreicht werden, die eine optimale Wirksamkeit bereitstellen. Die Dosis und das Verfahren zur Verabreichung variieren von Person zu Person und hängen von solchen Faktoren wie der Art von behandeltem Säuger, seinem Geschlecht, Gewicht, seiner Ernährung, der gleichzeitigen Medikation, dem gesamten klinischen Zustand, den speziellen verwendeten Verbindungen, der speziellen Verwendung, für die diese Verbindungen verwendet werden, und anderen Faktoren ab, die Medizinfachleute erkennen werden.

**[0134]** Formulierungen der Verbindungen dieser Erfindung werden zur Lagerung oder Verabreichung durch Mischen der Verbindung mit einem gewünschten Grad an Reinheit mit physiologisch verträglichen Trägern, Exzipienten, Stabilisatoren usw. hergestellt und können in Formulierungen mit anhaltender Freisetzung oder zeitlich gesteuerter Freisetzung bereitgestellt werden. Verträgliche Träger oder Verdünnungsmittel zur therapeutischen Verwendung sind auf dem pharmazeutischen Gebiet gut bekannt und sind beispielsweise in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A.R. Gennaro Ausg. 1985) beschrieben. Solche Materialien sind für die Empfänger bei den verwendeten Dosierungen und Konzentrationen nicht-toxisch und umfassen Puffer wie z.B. Phosphat, Citrat, Acetat und andere organische Säuresalze, Antioxidantien wie z.B. Ascorbinsäure, Peptide mit niedrigem Molekulargewicht (weniger als etwa zehn Reste) wie z.B. Polyarginin, Proteine wie z.B. Serumalbumin, Gelatine oder Immunoglobuline, hydrophile Polymere wie z.B. Polyvinylpyrrolidon, Aminosäuren wie z.B. Glycin, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Arginin, Monosaccharide, Disaccharide und andere Kohlenhydrate, einschließlich Cellulose und ihrer Derivate, Glucose, Mannose oder Dextrinen, Chelatbildner wie z.B. EDTA, Zuckeralkohole wie z.B. Mannit oder Sorbit, Gegenionen wie z.B. Natrium und/oder nicht-ionische Tenside wie z.B. Tween, Pluronic oder Polyethylenglycol.

**[0135]** Dosierungsformulierungen der Verbindungen dieser Erfindung, die für die therapeutische Verabreichung verwendet werden sollen, müssen steril sein. Die Sterilität wird durch Filtration durch sterile Membranen wie z.B. Membranen mit 0,2 Mikrometern oder durch andere herkömmliche Verfahren leicht erreicht. Die Formulierungen werden typischerweise in lyophilisierter Form oder als wässrige Lösung gelagert. Der pH-Wert der Zubereitungen dieser Erfindung liegt typischerweise zwischen 3 und 11, bevorzugter 5 bis 9 und am meisten bevorzugt 7 bis 8. Es ist selbstverständlich, daß die Verwendung von bestimmten der vorangehenden Exzipienten, Träger oder Stabilisatoren zur Bildung von cyclischen Polypeptidsalzen führt. Obwohl der bevorzugte Verabreichungsweg durch Injektion ist, werden andere Verfahren zur Verabreichung auch erwartet, wie z.B. intravenös (Bolus und/oder Infusion), subkutan, intramuskulär, über den Dickdarm, rektal, nasal oder intraperitoneal, wobei eine Vielzahl von Dosierungsformen verwendet werden, wie z.B. Suppositorien, implantierte Pellets oder kleine Zylinder, Aerosole, orale Dosierungsformulierungen und örtliche Formulierungen wie z.B. Salben, Tropfen und Hautpflaster. Die Verbindungen dieser Erfindung werden wünschenswerterweise in geformte Artikel wie z.B. Implantate integriert, die inerte Materialien wie z.B. bioabbaubare Polymere oder synthetische Silikone, beispielsweise Silastic, Silikongummi oder andere Polymere, die kommerziell erhältlich sind, verwenden können.

**[0136]** Die Verbindungen der Erfindung können auch in Form von Liposomabgabesystemen wie z.B. kleinen einlagigen Bläschen, großen einlagigen Bläschen und mehrlagigen Bläschen verabreicht werden. Liposome können aus einer Vielzahl von Lipiden wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholin gebildet werden.

**[0137]** Die Verbindungen dieser Erfindung können auch durch die Verwendung von Antikörpern, Antikörperfragmenten, Wachstumsfaktoren, Hormonen oder anderen Zielanteilen geliefert werden, mit welchen die Verbindungsmoleküle gekoppelt sind. Die Verbindungen dieser Erfindung können auch mit geeigneten Polymeren

als abzielbare Arzneimittelträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyrancopolymer, Polyhydroxy-propyl-methacrylamid-phenol, Polyhydroxyethyl-aspartamid-phenol oder Polyethylenoxid-polylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Ferner können die Faktor-Xa-Inhibitoren dieser Erfindung mit einer Klasse von bioabbaubaren Polymeren gekoppelt sein, die beim Erreichen einer gesteuerten Freisetzung eines Arzneimittels nützlich sind, beispielsweise Polymilchsäure, Polyglycolsäure, Copolymere von Polymilch- und Polyglycolsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphipathische Blockcopolymere von Hydrogelen. Polymere und halbdurchlässige Polymermatrizes können zu geformten Gegenständen geformt werden, wie z.B. Ventile, Stents, Schlauch, Prothesen und dergleichen.

**[0138]** Therapeutische flüssige Verbindungsformulierungen werden im Allgemeinen in einen Behälter mit einer sterilen Zugangsöffnung, beispielsweise einen intravenösen Lösungsbeutel oder ein Fläschchen mit einer Sperre, die durch eine subkutane Injektionsnadel durchstechbar ist, gegeben.

**[0139]** Therapeutisch wirksame Dosierungen können entweder durch In-Vitro- oder In-Vivo-Verfahren bestimmt werden. Für jede spezielle Verbindung der vorliegenden Erfindung können einzelne Bestimmungen durchgeführt werden, um die erforderliche optimale Dosierung zu bestimmen. Der Bereich von therapeutisch wirksamen Dosierungen wird natürlich durch den Verabreichungsweg, die therapeutischen Ziele und den Zustand des Patienten beeinflusst. Zur Injektion durch eine subkutane Nadel kann angenommen werden, daß die Dosierung in die Körperflüssigkeiten geliefert wird. Für andere Verabreichungswege muß die Absorptionseffektivität einzeln für jeden Inhibitor durch Verfahren bestimmt werden, die in der Pharmakologie gut bekannt sind. Folglich kann es erforderlich sein, daß der Therapeut die Dosierung titriert und den Verabreichungsweg nach Bedarf modifiziert, um die optimale therapeutische Wirkung zu erhalten. Die Bestimmung von wirksamen Dosierungspegeln, das heißt, der Dosierungspegel, die erforderlich sind, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen, liegen innerhalb des Bereichs eines Fachmanns. Typischerweise werden Anwendungen einer Verbindung mit niedrigeren Dosierungspegeln begonnen, wobei die Dosierungspegel erhöht werden, bis die gewünschte Wirkung erreicht wird.

**[0140]** Eine typische Dosierung könnte im Bereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 1000 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 mg/kg bis etwa 100 mg/kg und bevorzugter von etwa 0,10 mg/kg bis etwa 20 mg/kg liegen. Vorteilhafterweise können die Verbindungen dieser Erfindung mehrere Male täglich verabreicht werden und andere Dosierungsschemen können auch nützlich sein.

**[0141]** Typischerweise werden etwa 0,5 bis 500 mg einer Verbindung oder eines Gemisches von Verbindungen dieser Erfindung als freie Säure- oder Basenform oder als pharmazeutisch verträgliches Salz mit einem physiologisch verträglichen Vehikel, Träger, Exzipienten, Bindemittel, Konservierungsmittel, Stabilisator, Farbstoff, Geschmacksmittel usw. vermischt, wie durch die anerkannte pharmazeutische Praxis gefordert. Die Menge an Wirkstoff in diesen Zusammensetzungen ist derart, daß eine geeignete Dosierung im angegebenen Bereich erhalten wird.

**[0142]** Typische Hilfsmittel, die in Tabletten, Kapseln und dergleichen integriert werden können, sind ein Bindemittel wie z.B. Acacia, Maisstärke oder Gelatine und Exzipienten wie z.B. mikrokristalline Cellulose, ein Zerfallsmittel wie Maisstärke oder Alginsäure, ein Schmiermittel wie z.B. Magnesiumstearat, ein Süßungsmittel wie z.B. Saccharose oder Lactose oder ein Geschmacksmittel. Wenn eine Dosierungsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu den obigen Materialien auch flüssige Träger wie z.B. Wasser, Salzlösung, ein Fettöl enthalten. Andere Materialien von verschiedenen Arten können als Beschichtungen oder als Modifikationsmittel der physikalischen Form der Dosierungseinheit verwendet werden. Sterile Zusammensetzungen zur Injektion können gemäß der herkömmlichen pharmazeutischen Praxis formuliert werden. Eine Auflösung oder Suspension der aktiven Verbindung in einem Träger wie z.B. einem Öl oder einem synthetischen fetten Träger wie z.B. Ölsäureethylester oder in ein Liposom können beispielsweise erwünscht sein. Puffer, Konservierungsmittel, Antioxidantien und dergleichen können gemäß der anerkannten pharmazeutischen Praxis integriert werden.

**[0143]** Bei der Ausführung der Verfahren dieser Erfindung können die Verbindungen dieser Erfindung allein oder in Kombination oder in Kombination mit anderen Therapie- oder Diagnosemitteln verwendet werden. In bestimmten bevorzugten Ausführungsbeispielen können die Verbindungen dieser Erfindung zusammen mit anderen Verbindungen, die typischerweise für diese Zustände gemäß der allgemein anerkannten medizinischen Praxis vorgeschrieben werden, gemeinsam verabreicht werden, wie z.B. gerinnungshemmende Mittel, thrombolytische Mittel oder andere Thromboseverhinderungsmittel, einschließlich Blutplättchenklumpungsinhibitoren, Gewebelplasminogenaktivatoren, Urokinase, Prourokinase, Streptokinase, Heparin, Aspirin oder Warfarin. Die Verbindungen dieser Erfindung können in vivo, gewöhnlich in Säugern wie z.B. Primaten, wie

z.B. Menschen, Schaf, Pferden, Rind, Schweinen, Hunden, Katzen, Ratten und Mäusen, oder in vitro verwendet werden.

**[0144]** Die bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind durch ihre Fähigkeit gekennzeichnet, die Thrombenbildung mit annehmbaren Effekten auf klassische Maße von Gerinnungsparameter, Blutplättchen und die Blutplättchenfunktion und annehmbare Pegel von Blutungskomplikationen, die mit ihrer Verwendung verbunden sind, zu verhindern. Zustände, die durch unerwünschte Thrombose gekennzeichnet sind, würden diejenigen umfassen, die das Arterien- und Venengefäßsystem beinhalten.

**[0145]** Mit Bezug auf das Herzkranzarterien-Gefäßsystem kennzeichnet die anomale Thrombenbildung den Bruch einer hergestellten Atheroskleroseplaque, die die Hauptursache für einen akuten Myokardinfarkt und instabile Angina ist, ebenso wie sie auch die Bildung von verschließenden Herzkranzthromben kennzeichnet, die sich entweder aus einer thrombolytischen Therapie oder einer perkutanen transluminalen Herzkranzgefäßplastik (PTCA) ergibt.

**[0146]** Mit Bezug auf das Venengefäßsystem kennzeichnet die anomale Thrombenbildung den Zustand, der bei Patienten beobachtet wird, die einer wesentlichen Operation in den unteren Extremitäten des Unterleibbereichs unterzogen werden und die häufig unter einer Thrombenbildung im Venengefäßsystem leiden, die zu einem verringerten Blutfluß in die betroffene Extremität und einer Anfälligkeit für Lungenembolie führt. Eine anomale Thrombenbildung kennzeichnet ferner die verteilte intravaskuläre Koagulopathie, die üblicherweise in beiden Gefäßsystemen während eines septischen Schocks, bestimmter Virusinfektionen und Krebs auftritt, ein Zustand, bei dem ein schneller Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und systemische Gerinnung besteht, die zur Bildung von lebensbedrohlichen Thromben führt, die im ganzen Mikrogefäßsystem auftreten und zu einem weitverbreiteten Organversagen führen.

**[0147]** Die Verbindungen dieser vorliegenden Erfindung, die wie hierin offenbart ausgewählt und verwendet werden, werden als zum Verhindern oder Behandeln eines Zustandes nützlich angenommen, der gekennzeichnet ist durch unerwünschte Thrombose, wie z.B. (a) die Behandlung oder Verhinderung von irgendeinem thrombotisch vermittelten akuten Herzkranzarteriensyndrom, einschließlich, Myokardinfarkt, instabiler Angina, refraktärer Angina, verschließendem Koronargefäßthrombus, der bei der postthrombolytischen Therapie oder postkoronaren Gefäßplastik auftritt, (b) die Behandlung oder Verhinderung von irgendeinem thrombotisch vermittelten Gehirngefäßsyndrom, einschließlich eines embolischen Schlaganfalls, eines thrombotischen Schlaganfalls oder vorübergehender ischämischer Anfälle, (c) die Behandlung oder Verhinderung von irgendeinem thrombolytischen Syndrom, das im Venensystem auftritt, einschließlich tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, die entweder spontan oder bei der Festlegung von Bösartigkeit, einer Operation oder Verletzung auftritt, (d) die Behandlung oder Verhinderung von irgendeiner Koagulopathie, einschließlich verteilter intravaskulärer Koagulation (einschließlich der Festlegung von septischem Schock oder einer anderen Infektion, Operation, Schwangerschaft, Verletzung oder Bösartigkeit und ob mit einem mehrfachen Organversagen verbunden oder nicht), thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Thrombangiitis obliterans oder Thrombosekrankheit, die mit durch Heparin induzierter Thrombozytenverminderung verbunden ist, (e) die Behandlung oder Verhinderung von Thrombosekomplikationen, die mit dem Kreislauf außerhalb des Körpers verbunden sind (z.B. Nierendialyse, Herz-Lungen-Bypass oder andere Sauerstoffaufnahme-prozedur, Wiederaufnahme von Blut nach Waschung), (f) die Behandlung oder Verhinderung von Thrombosekomplikationen, die mit der Anwendung von Instrumenten verbunden sind (z.B. Herz- oder andere intravaskuläre Katheterisierung, Ballonpumpe in der Aorta, Herzkranzstent oder Herzklappe), und (g) diejenigen, die an der Anpassung von Prothesen beteiligt sind.

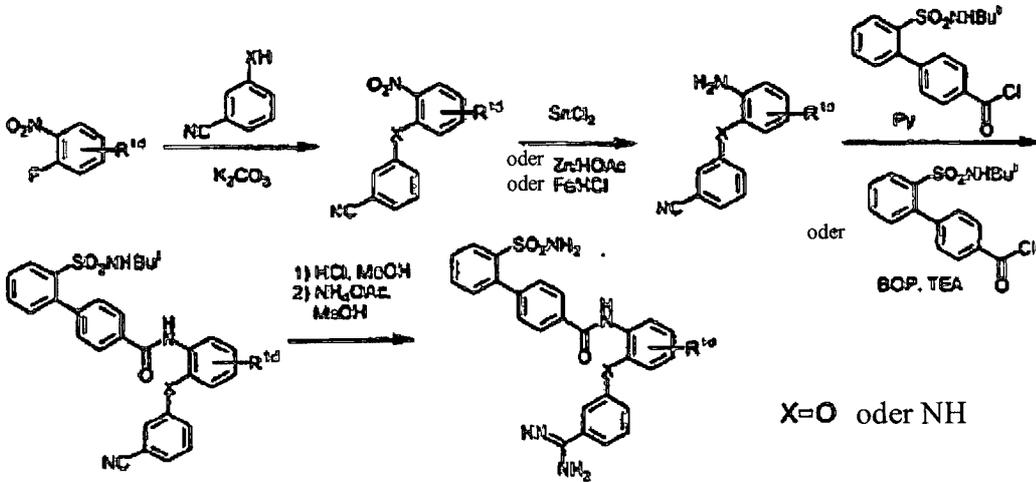
**[0148]** Die Gerinnungshemmungstherapie ist auch nützlich, um die Gerinnung von gelagertem ganzen Blut zu verhindern und um die Gerinnung in anderen biologischen Proben zum Testen oder zur Lagerung zu verhindern. Folglich können die Verbindungen der Erfindung zu irgendeinem Medium zugegeben oder mit diesem in Kontakt gebracht werden, das den Faktor Xa enthält oder verdächtig ist, daß es diesen enthält, und in dem es erwünscht ist, daß die Blutgerinnung verhindert wird, z.B. wenn das Blut eines Säugers mit Material wie z.B. Gefäßtransplantaten, Stents, orthopädischen Prothesen, Herzstents, Klappen und Prothesen, extrakorporalen Kreislaufsystemen und dergleichen in Kombination mit gebracht wird.

**[0149]** Ohne weitere Beschreibung wird angenommen, daß ein üblicher Fachmann unter Verwendung der vorangehenden Beschreibung und der folgenden erläuternden Beispiele die Verbindungen der vorliegenden Erfindung herstellen und verwenden und die beanspruchten Verfahren ausführen kann.

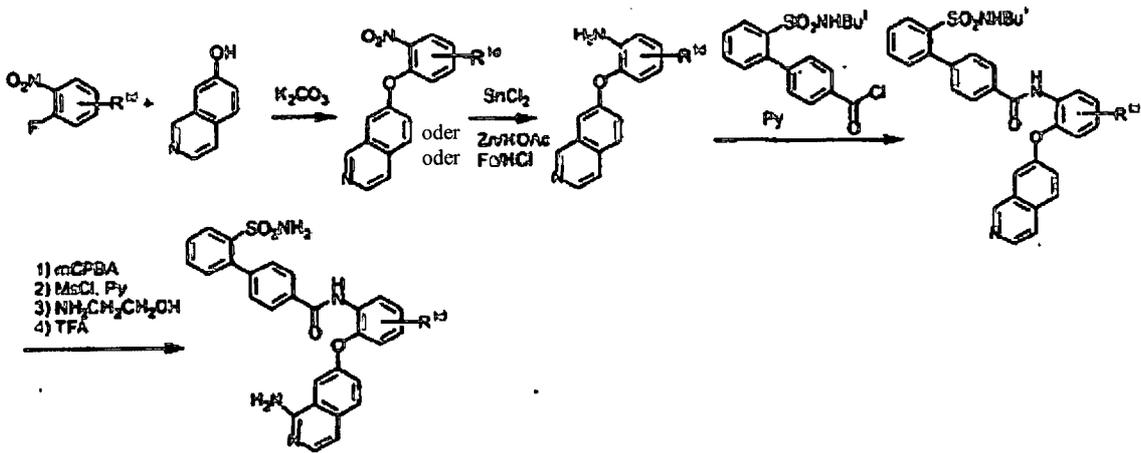
BEISPIELE

Beispiele der allgemeinen Reaktionsschemen des chemischen Produktionsprozesses

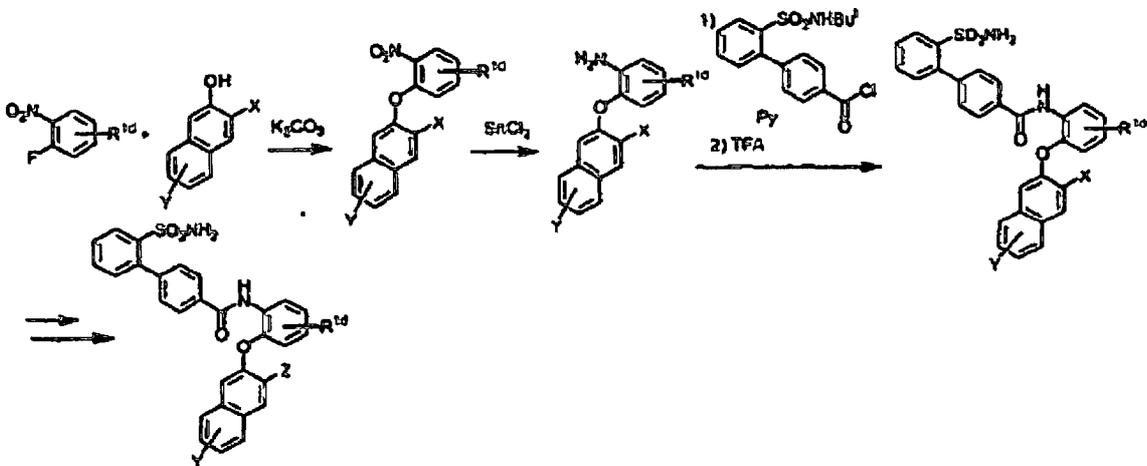
Schema 1



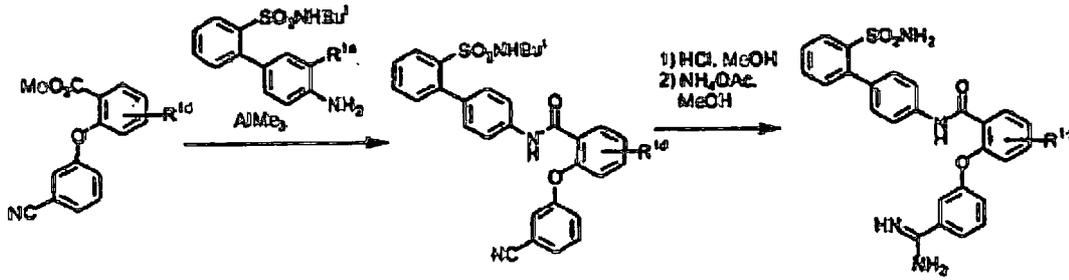
Schema 2



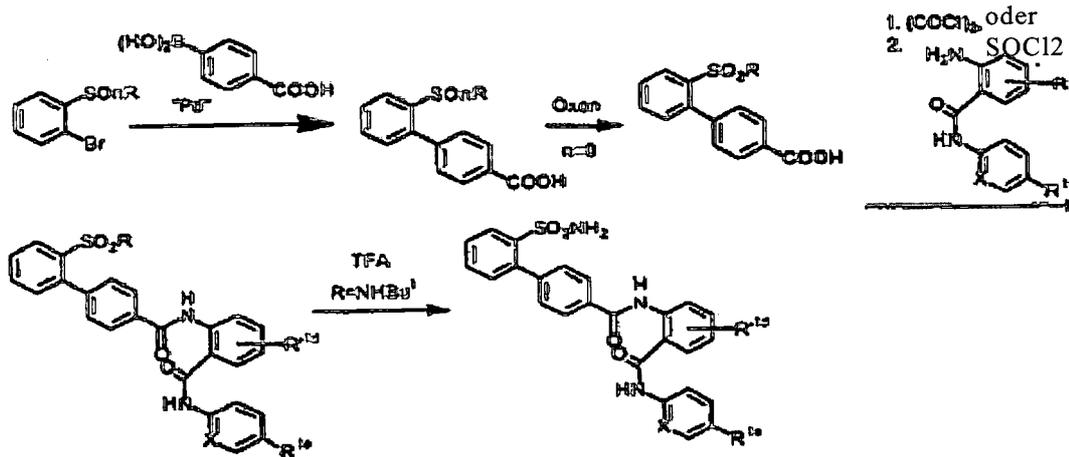
Schema 3



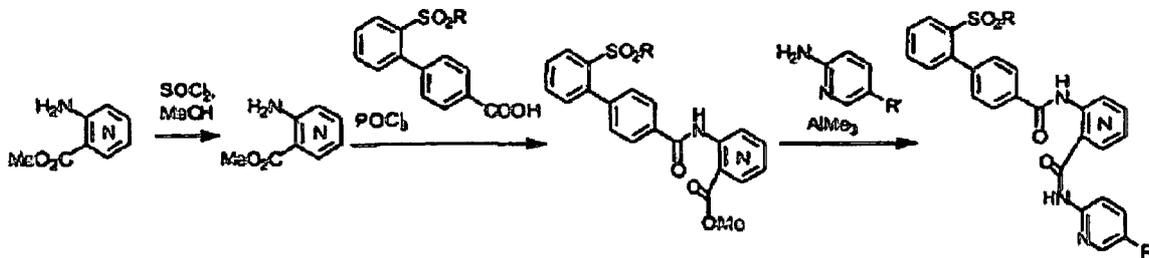
Schema 4



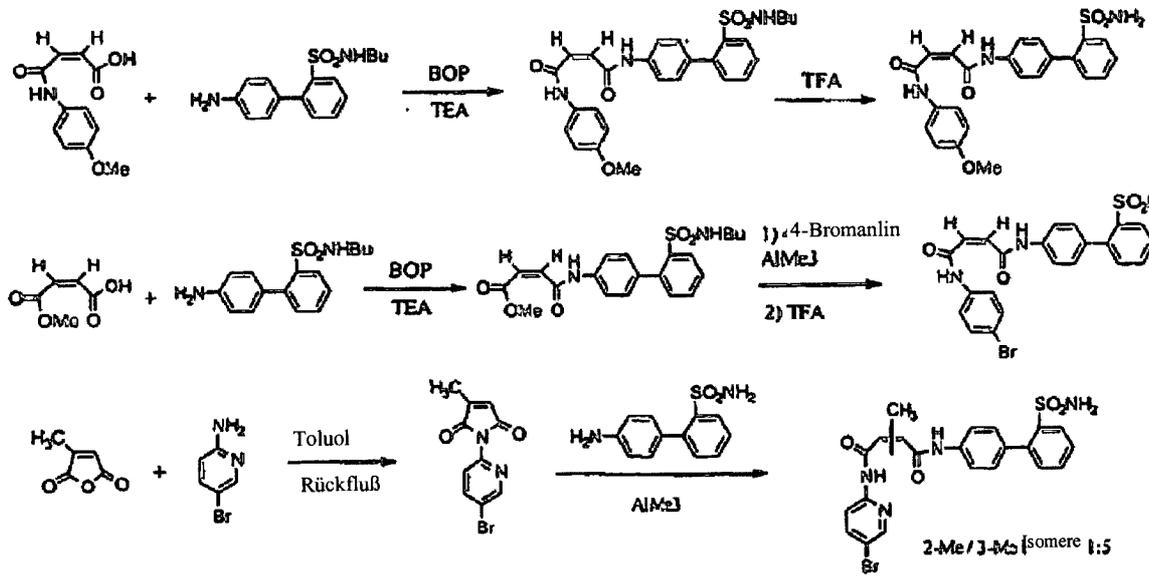
Schema 5



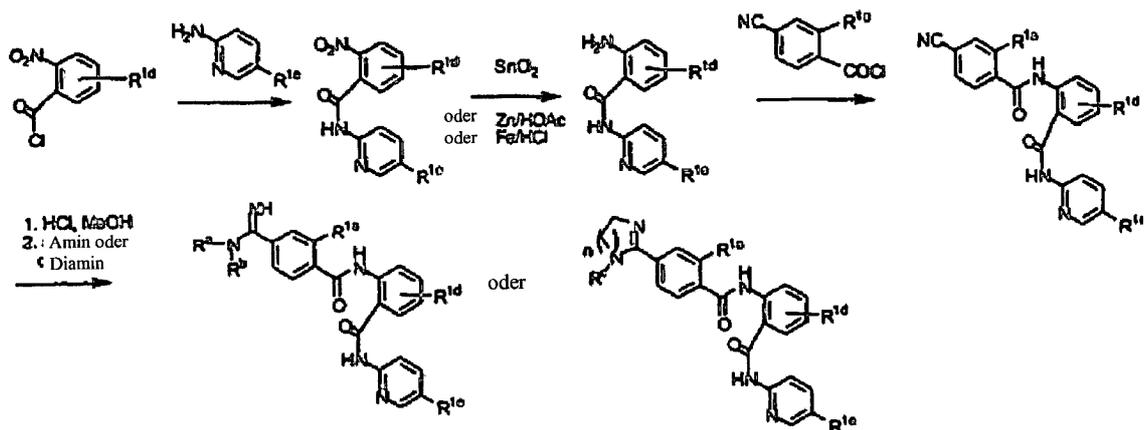
Schema 6



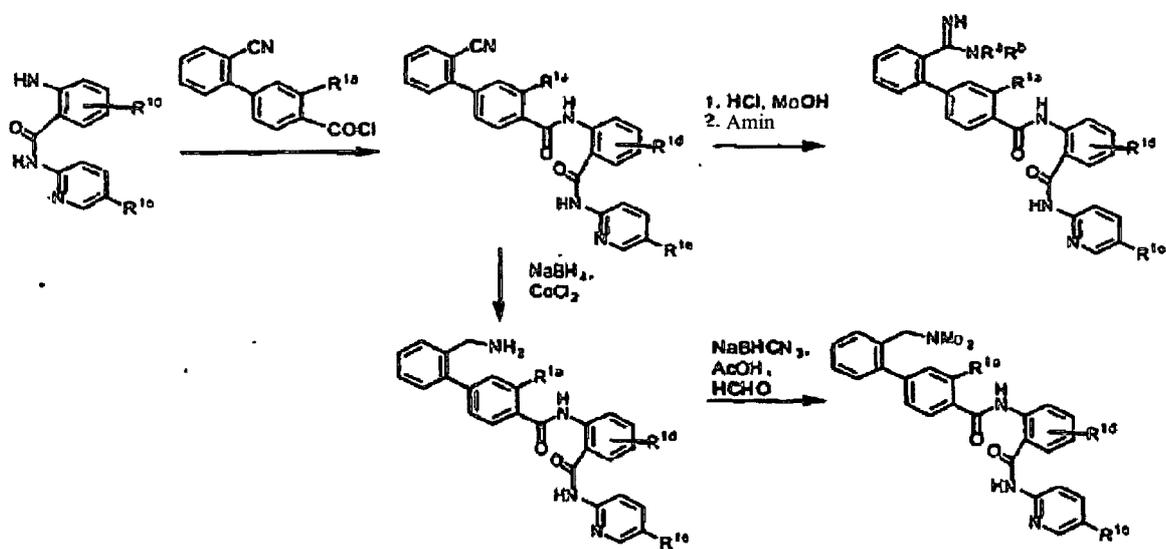
Schema 7



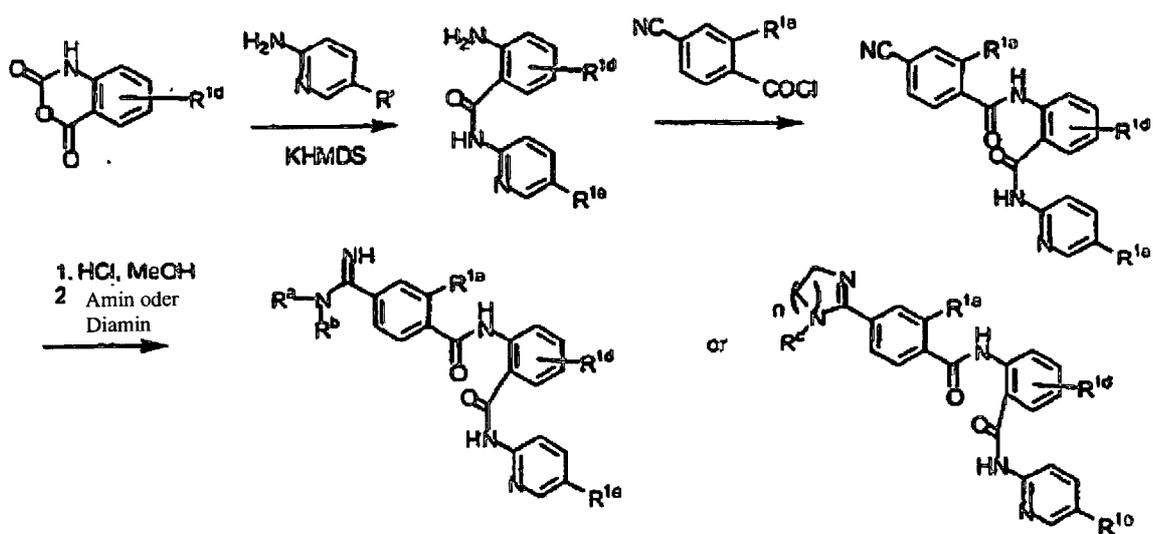
Schema 8



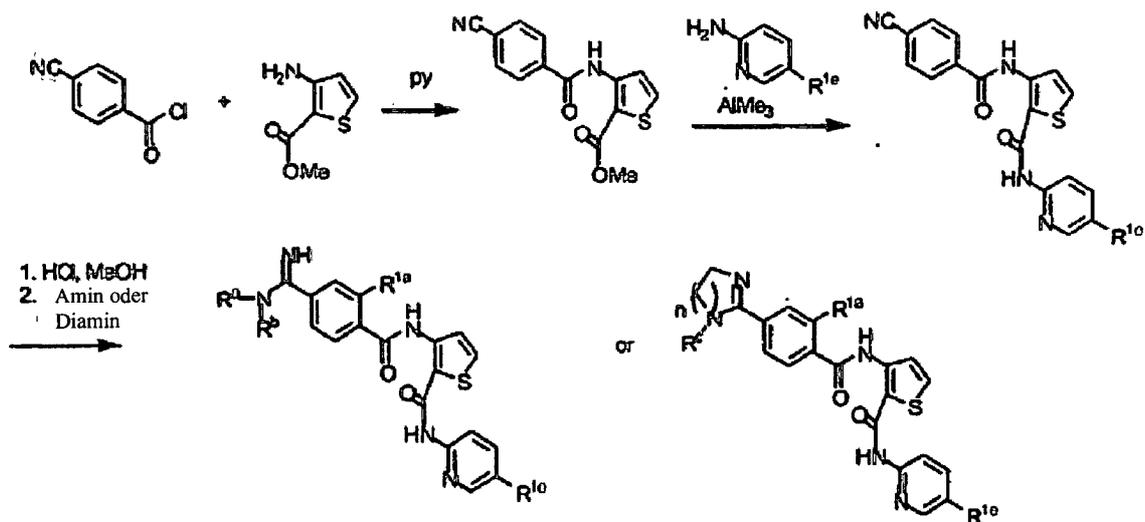
Schema 9



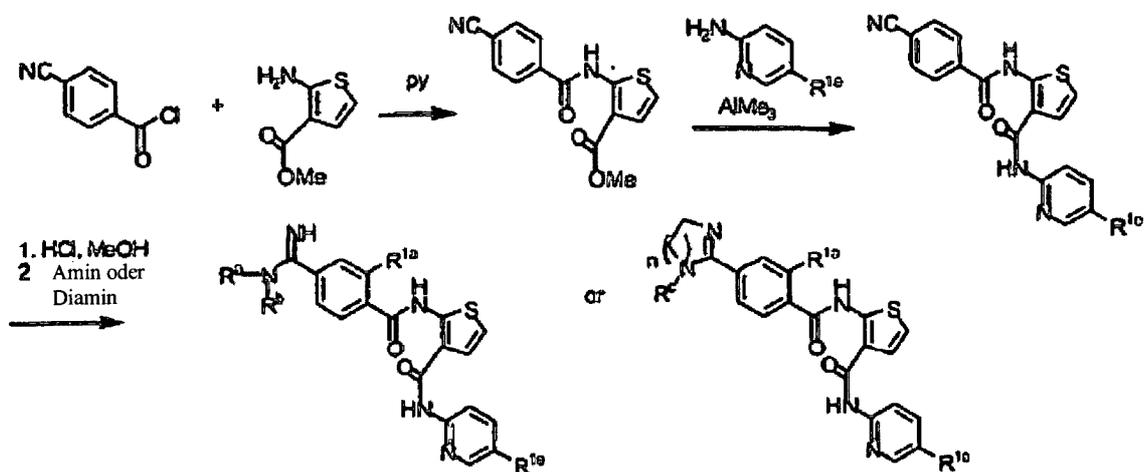
Schema 10



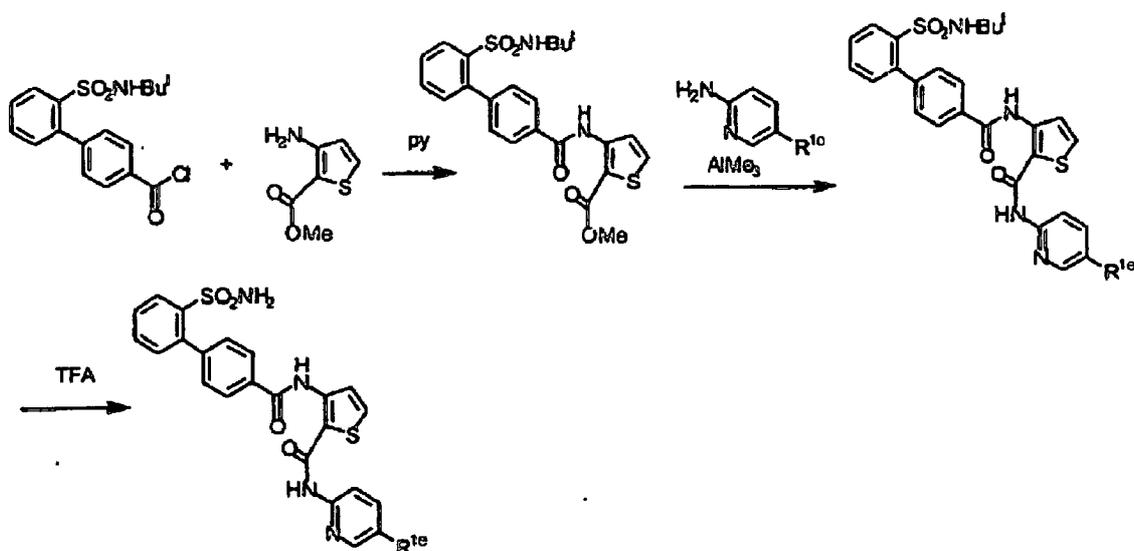
Schema 11



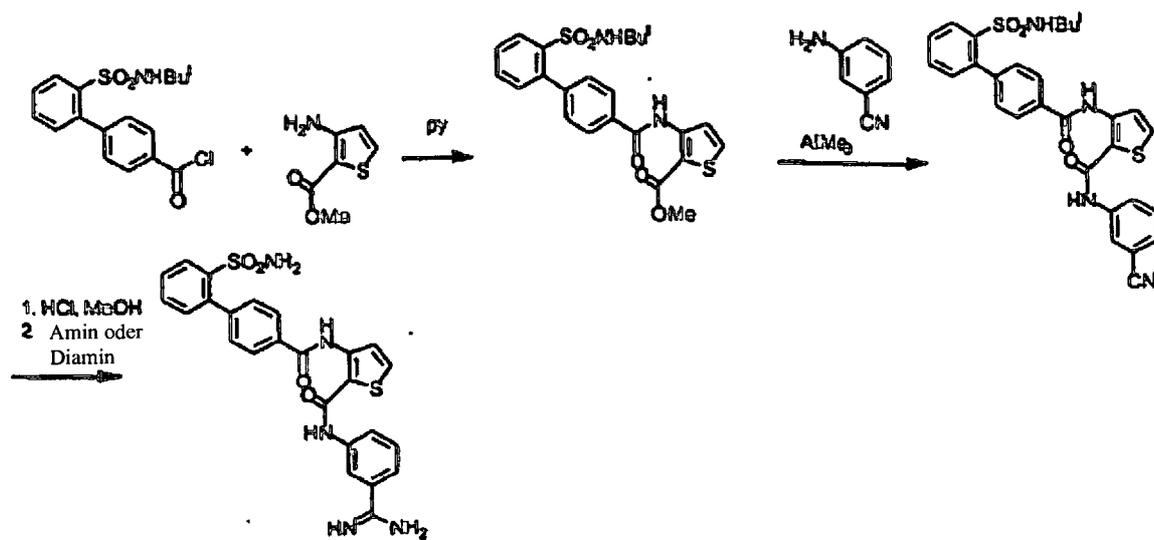
Schema 12



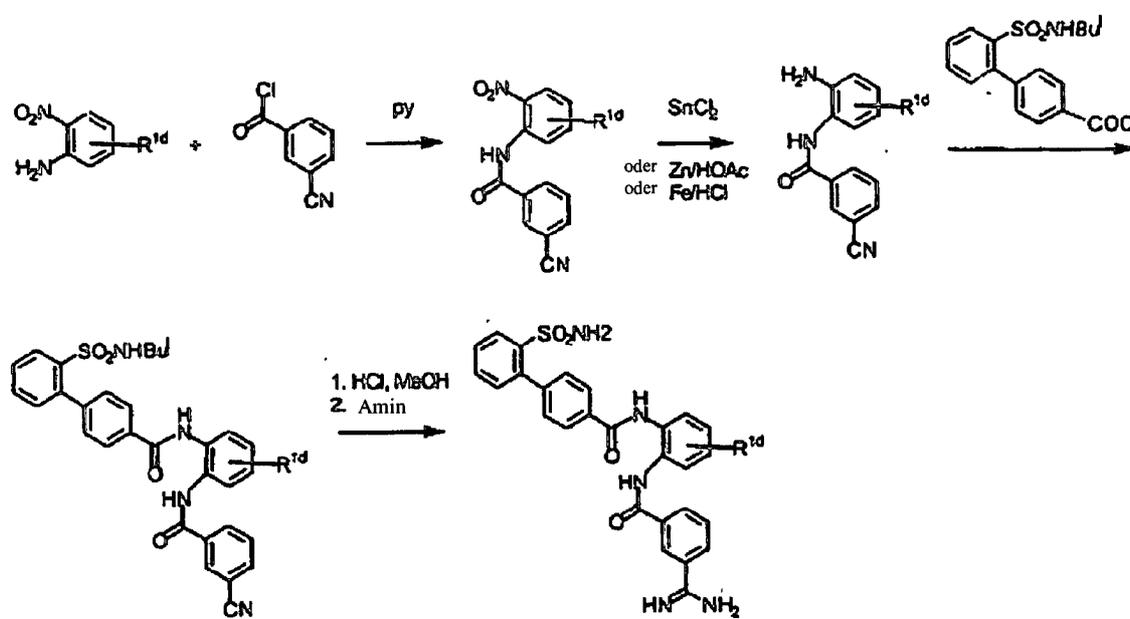
Schema 13

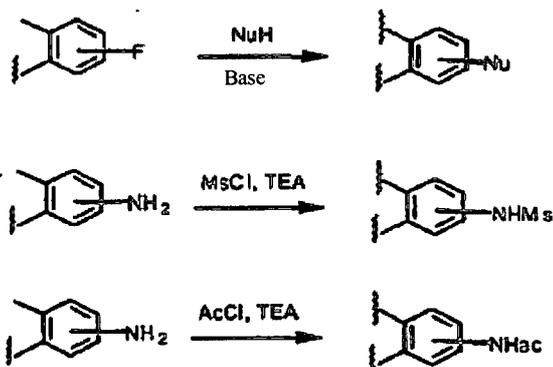
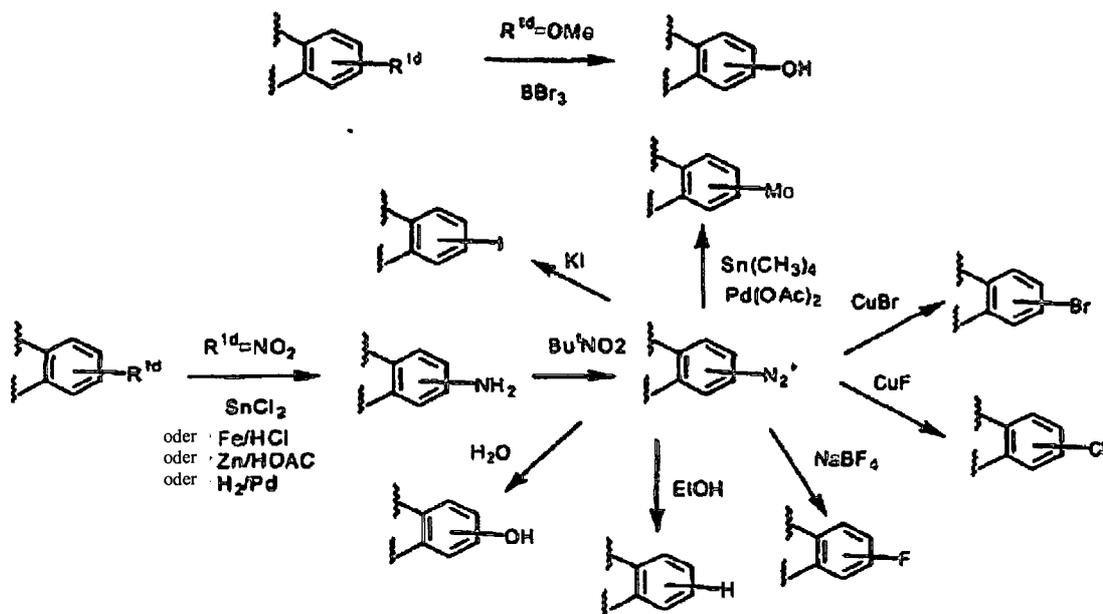


Schema 14



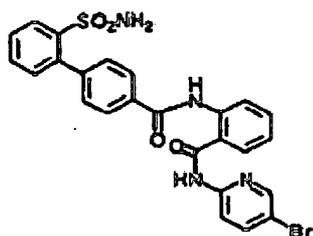
Schema 15



Schema 16: Transformationen von R<sup>1d</sup>

Beispiel 1

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)carbonylamino)phenylcarboxamid



Schritt 1: Eine Lösung von 2-Nitrobenzoylchlorid (3,70 g, 20 mMol, 1,0 Äquiv.), 2-Amino-5-brompyridin (3,50 g, 1,0 Äquiv.), Pyridin (10 ml) in 25 ml Methylenchlorid wurde über Nacht gerührt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft, Flashchromatographie an Kieselgel ergab N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-nitro)phenylcarboxamid (5,02 g, 77%). MS gefunden für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 322.

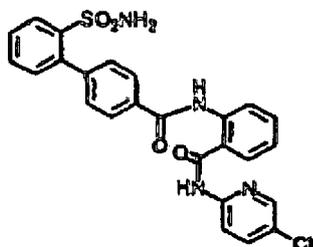
Schritt 2: Eine Lösung von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-nitro)phenylcarboxamid (1,0 g, 3,1 mMol, 1,0 Äquiv.) in 30 ml EtOAc wurde mit SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2,80 g, 4 Äquiv.) bei Rückfluß für 4 h behandelt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in EtOAc wieder gelöst, mit gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> und in 1N NaOH gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zu N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)phenylcarboxamid verdampft (0,89 g, 98%). MS gefunden für C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 292.

Schritt 3: Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)phenylcarboxamid (292 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlor-

methan wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylcarboxamid (470 mg, 85%). MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 551.

## Beispiel 2

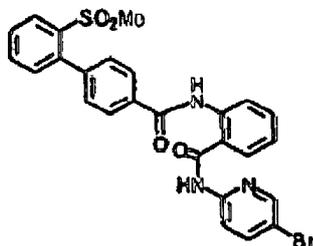
N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylcarboxamid



**[0150]** Ein Gemisch von N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-amino)phenylcarboxamid (247 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylcarboxamid (370 mg, 73%). MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 507.

## Beispiel 3

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylcarboxamid



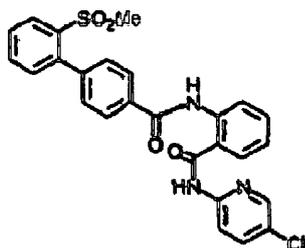
Schritt 1: Zu einem Gemisch von 2-Bromthioanisol (4,8 g, 23,6 mMol), 4-Carboxybenzoborsäure (3,92 g, 23,6 mMol) und 2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,5 mMol, 71 mMol) in Dioxan (20 ml) wurde Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium (II) (415 mg, 0,6 mMol) unter Ar zugegeben. Es wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch 1N HCl neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 4-[(2-Methylthio)phenyl]benzoesäure (5,9 g, 100%) zu ergeben. ES-MS (M + H)<sup>+</sup> = 245.

Schritt 2: Zu einer Lösung von 4-[(2-Methylthio)phenyl]benzoesäure (3,43 g, 14 mMol) in H<sub>2</sub>O (10 ml) und Aceton (20 ml) wurde Oxonmonopersulfat (34,6 g, 56 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 2,16 g (63%) 4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]benzoesäure zu ergeben. ES-MS (M + H)<sup>+</sup> = 277.

Schritt 3: Zu einer Lösung von 4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]benzoesäure (552 mg, 2 mMol) in Dichlormethan (5 ml) wurde Oxalylchlorid (350 µl, 4 mMol) und 2 Tropfen von DMF zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (5 ml) gelöst, N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)phenylcarboxamid (700 mg, 2,4 mMol), Pyridin (486 µl, 6 mMol) und eine katalytische Menge von DMAP wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch eine Flashsäule (30% Essigsäureethylester/Hexan) und dann präparative HPLC gereinigt, um 414 mg (38%) von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylcarboxamid zu erhalten. ES-MS M<sup>+</sup> = 550, (M + 2)<sup>+</sup> = 552.

## Beispiel 4

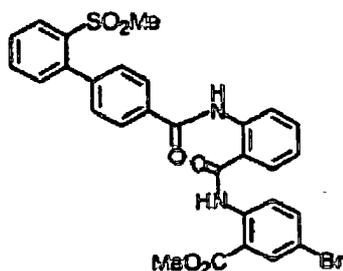
N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid



**[0151]** Zu einer Lösung von 4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]benzoesäure (280 mg, 1 mMol) in Dichlormethan (5 ml) wurde Oxalylchlorid (175  $\mu$ l, 2 mMol) und 2 Tropfen von DMF zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (5 ml) gelöst, N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-amino)phenylcarboxamid (297 mg, 1,2 mMol), Pyridin (243  $\mu$ l, 3 mMol) und eine katalytische Menge an DMAP wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch eine Flashsäule (30 % Essigsäureethylester/Hexan) und dann präparative HPLC gereinigt, um 95 mg (20%) von N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid zu erhalten. ES-MS  $M^+$  = 505,5,  $(M + 2)^+$  = 507,5.

## Beispiel 5

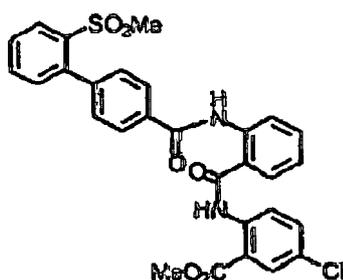
N-(4-Brom-2-methoxycarbonylphenyl)-(2-(4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid



**[0152]** Eine Probe von 4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]benzoesäure (280 mg, 1 mMol, 1 Äquiv.) wurde mit 2 ml Thionylchlorid für 2 h unter Rückfluß erhitzt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst, N-(4-Brom-2-methoxycarbonylphenyl)-(2-amino)phenylcarboxamid (348 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch eine Flashsäule gereinigt, um 480 mg (79%) N-(4-Brom-2-methoxycarbonylphenyl)-(2-(4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid zu ergeben. MS gefunden für  $C_{29}H_{24}BrN_2O_6S$   $(M + H)^+$ : 607.

## Beispiel 6

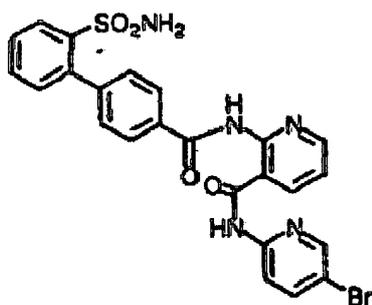
N-(4-Chlor-2-methoxycarbonylphenyl)-(2-(4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid



**[0153]** Eine Probe von 4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]benzoesäure (280 mg, 1 mMol, 1 Äquiv.) wurde mit 2 ml Thionylchlorid für 2 h unter Rückfluß erhitzt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst, N-(4-Chlor-2-methoxycarbonylphenyl)-(2-amino)phenylcarboxamid (304 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch eine Flashsäule gereinigt, um 479 mg (85%) von N-(4-Chlor-2-methoxycarbonylphenyl)-(2-(4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid zu ergeben. MS gefunden für  $C_{29}H_{24}ClN_2O_6S$  (M + H)<sup>+</sup>: 563.

## Beispiel 7

## N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)pyridinyl-3-carboxamid

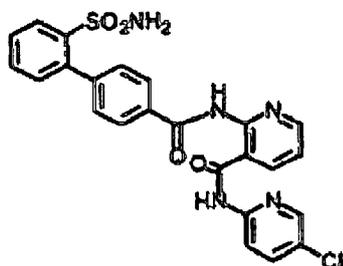


Schritt 1: Eine Lösung von 2-Aminopyridin-3-carbonsäure (138 mg, 1 mMol) in 10 ml Methanol wurde mit Thionylchlorid in Teilen bis zur vollständigen Reaktion behandelt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde in 10 ml Pyridin gelöst. Zur Lösung wurden 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäure und  $POCl_3$  zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, durch langsame Zugabe von Wasser abgeschreckt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und Flashchromatographie unterzogen, um Methyl-2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)aminopyridin-3-carboxylat (243 mg, 52%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{24}H_{26}N_3O_5S$  (M + H)<sup>+</sup>: 468.

Schritt 2: Zu einer Lösung von 2-Amino-5-brompyridin (45 mg, 4,0 Äquiv.) in 5 ml Methylenchlorid, behandelt mit  $AlMe_3$  (2M in Hexan, 0,65 ml, 20 Äquiv.) für 30 min., wurde Methyl-2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)aminopyridin-3-carboxylat (30 mg, 0,064 mMol, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigen Kaliumnatriumtartrat abgeschreckt. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , ergab N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)pyridinyl-3-carboxamid (17 mg, 48%). MS gefunden für  $C_{24}H_{19}BrN_5O_4S$  (M + H)<sup>+</sup>: 552.

## Beispiel 8

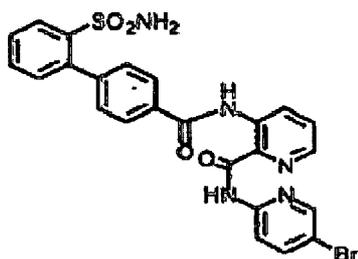
## N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)pyridinyl-3-carboxamid



**[0154]** Zu einer Lösung von 2-Amino-5-chlorpyridin (32 mg, 4,0 Äquiv.) in 5 ml Methylenchlorid, behandelt mit  $AlMe_3$  (2M in Hexan, 0,65 ml, 20 Äquiv.) für 30 min., wurde Methyl-2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)aminopyridin-3-carboxylat (30 mg, 0,064 mMol, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigen Kaliumnatriumtartrat abgeschreckt. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , ergab N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)pyridinyl-3-carboxamid (21 mg, 66%). MS gefunden für  $C_{24}H_{19}ClN_5O_4S$  (M + H)<sup>+</sup>: 508.

## Beispiel 9

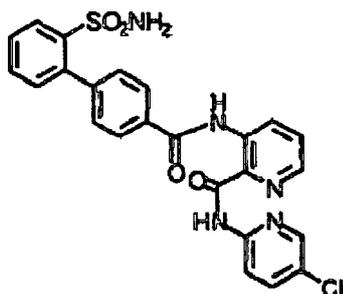
N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(3-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylamino)pyridinyl-2-carboxamid



**[0155]** Zu einer Lösung von 2-Amino-5-brompyridin (69,2 mg, 4,0 Äquiv.) in 5 ml Methylenchlorid, behandelt mit  $\text{AlMe}_3$  (2M in Hexan, 1 ml, 20 Äquiv.) für 30 min., wurde 3-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylaminopyridin-2-carboxylat (46,7 mg, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigen Kaliumnatriumtartrat abgeschreckt. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  ergab N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(3-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylamino)pyridinyl-2-carboxamid (29 mg, 53%). MS gefunden für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 552.

## Beispiel 10

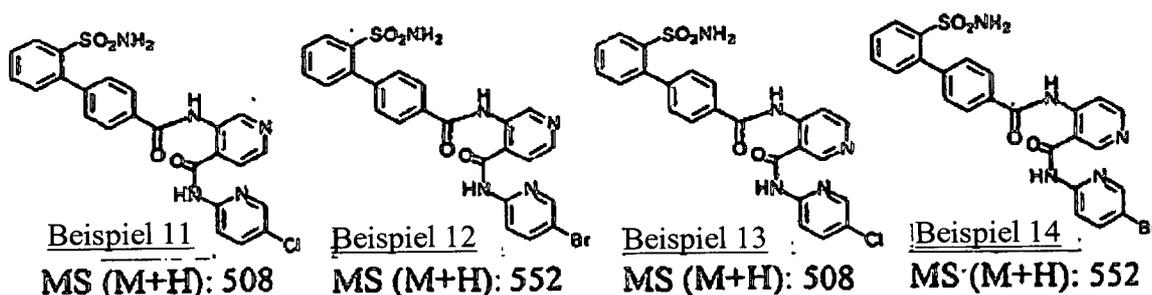
N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylamino)pyridinyl-3-carboxamid



**[0156]** Zu einer Lösung von 2-Amino-5-chlorpyridin (51,2 mg, 4,0 Äquiv.) in 5 ml Methylenchlorid, behandelt mit  $\text{AlMe}_3$  (2M in Hexan, 1 ml, 20 Äquiv.) für 30 min., wurde 3-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylaminopyridin-2-carboxylat (46,7 mg, 0,1 mMol, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigen Kaliumnatriumtartrat abgeschreckt. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  ergab N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylamino)pyridinyl-3-carboxamid (33 mg, 64%). MS gefunden für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 508.

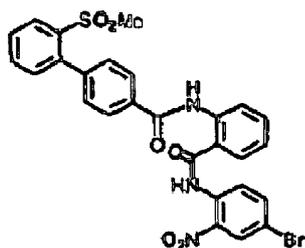
## Beispiele 11–14

**[0157]** Die folgenden Verbindungen wurden unter Verwendung des vorher beschriebenen Verfahrens hergestellt:



## Beispiel 15

N-(4-Brom-2-nitrophenyl)-(2-(4-((2-methylsulfonyl)phenyl)]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid

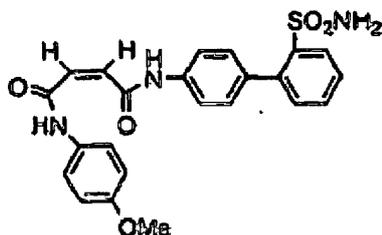


Schritt 1: Ein Gemisch von 2-Aminobenzoessäuremethylester (150 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]benzoesäurechlorid (294 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 2-(4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)aminobenzoessäuremethylester (250 mg, 54%). MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 467.

Schritt 2: Zu einer Lösung von 4-Brom-2-nitroanilin (43,4 mg, 0,2 mMol, 2,0 Äquiv.) in 5 ml Methylenchlorid, behandelt mit AlMe<sub>3</sub> (2M in Hexan, 0,3 ml, 6 Äquiv.) für 30 min., wurde 2-(4-[(2-Methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)aminobenzoessäuremethylester (46,6 mg, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigen Kaliumnatriumtartrat abgeschreckt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab N-(4-Brom-2-nitrophenyl)-(2-(4-[(2-methylsulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid (5 mg, 9%). MS gefunden für C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 594.

## Beispiel 16

N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-maleaminamid



A. Herstellung von N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)-maleaminamid

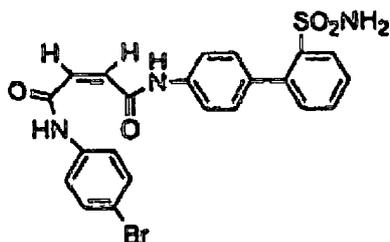
**[0158]** Zu einer Lösung von kommerziell erhältlicher N-(4-Methoxyphenyl)maleaminsäure (100 mg, 0,452 mMol), Triethylamin (0,126 ml, 0,906 mMol) und 4-(2-Tert-butylaminosulfonylphenyl)anilin (138 mg, 0,454 mMol) in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde BOP (260 mg, 0,588 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Wasser und EtOAc wurden zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H<sub>2</sub>O, dann mit 5% NaHCO<sub>3</sub> gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 20% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O (enthaltend 0,1% TFA) bis 100% CH<sub>3</sub>CN über 80 min. gereinigt. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden gesammelt und lyophilisiert, um ein Pulver (70 mg, Ausbeute: 31 %) zu ergeben. MS 508 (M + H).

B. Herstellung von N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminamid

**[0159]** Die Verbindung N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminamid (40 mg, 79 mMol) wurde in TFA (3 ml) gelöst. Sie wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen lassen. Das TFA wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 5% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O (enthaltend 0,1% TFA) bis 95% CH<sub>3</sub>CN über 60 min. gereinigt. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden gesammelt und lyophilisiert, um ein Pulver (18 mg, Ausbeute: 51 %) zu ergeben. MS 452 (M + H) und 474 (M + Na). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,40 (br.s, 1H), 10,28 (br.s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,60-7,20 (m, 9H), 6,86 (AB-Typ, 2H), 6,45 (br.s, 2H), 3,79 (s, 3H).

## Beispiel 17

## N-(4-Bromphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-maleaminamid



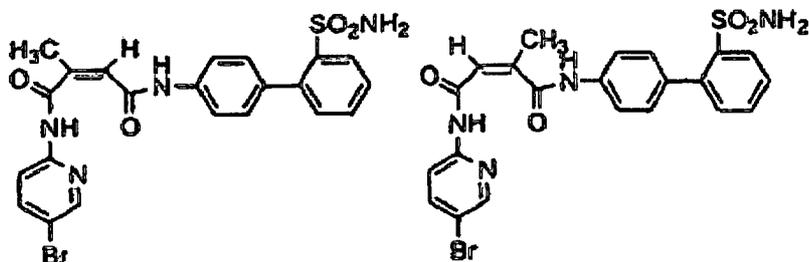
## A. Herstellung von N-(4-[(2-Tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminsäuremethylester

**[0160]** Zu einer Lösung von kommerziell erhältlichem Maleinsäuremonomethylester (277 mg, 2,13 mMol), 4-(2-Tert-butylaminosulfonylphenyl)anilin (648 mg, 2,13 mMol) und Triethylamin (0,593 ml, 4,26 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurde BOP (1,13 g, 2,55 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Mehr Maleinsäuremonomethylester (50 mg, 0,385 mMol) wurde zugegeben. Es wurde für 3 Stunden gerührt. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung wurde dann mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, 1N HCl und gesättigtem NaCl gewaschen. Die Lösung wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch eine Kieselgelsäule unter Verwendung eines Gradienten von 10-40% EtOAc in Hexan als Lösungsmittel gereinigt, um die Titelverbindung (360 mg, Ausbeute: 41 %) zu ergeben. MS 361 (M + H<sup>+</sup>Bu) und 439 (M + Na).

## B. Herstellung von N-(4-Bromphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminamid

**[0161]** Zu einer Lösung von 4-Bromanilin (93 mg, 0,543 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) bei Raumtemperatur wurde Trimethylaluminium (0,82 ml, 2,0 M in Hexan, 1,64 mMol) tropfenweise zugegeben. Nachdem die Lösung für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde die Verbindung N-(4-[(2-Tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminsäuremethylester (113 mg, 0,272 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl auf pH 2-3 neutralisiert. Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden zugegeben und die organische Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in TFA (4 ml) gelöst. Er wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen lassen. Das TFA wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 5% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O (enthaltend 0,1 % TFA) bis 95% CH<sub>3</sub>CN über 60 min. gereinigt. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden gesammelt und lyophilisiert, um ein Pulver (8 mg, Ausbeute: 6%) zu ergeben. MS 500 und 502 (M + H), 522 und 524 (M + Na). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,64-7,28 (m, 9H), 6,45 (AB-Typ, 2H).

## Beispiele 18 und 19

Herstellung von N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-2-methylmaleaminamid und N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-3-methylmaleaminamid

## A. Herstellung von N-(5-Brompyridin-2-yl)-methylmaleimid

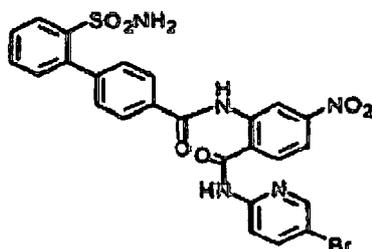
**[0162]** Ein Gemisch von Citraconsäureanhydrid (1,00 ml, 11,1 mMol) und 2-Amino-5-brompyridin (1,93 g, 11,2 mMol) in Toluol (60 ml) wurde über Nacht auf Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um einen Feststoff (2,10 g, Ausbeute: 71%) zu ergeben. MS 267 und 269 (M + H).

B. Herstellung von N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-2-methylmaleaminamid und N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-3-methylmaleaminamid

**[0163]** Zur Lösung von 4-(2-Aminosulfonylphenyl)anilin (0,170 g, 0,685 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) wurde bei Raumtemperatur Trimethylaluminium (2,0 M in Hexan, 2,00 ml, 4,00 mMol) tropfenweise zugegeben, während welcher Zeit weiße gelartige Niederschläge in der Lösung auftraten. Sie wurde für 30 min. gerührt. Eine Lösung von N-(5-Brompyridin-2-yl)-methylmaleimid (0,122 g, 0,457 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) wurde zugegeben. Sie wurde für 1 Stunde gerührt, während welcher Zeit die Niederschläge begannen sich aufzulösen und die Lösung klar wurde. Sie wurde für weitere 2 Stunden gerührt. 1N HCl wurde zugegeben, um die Lösung auf pH 2-3 zu neutralisieren, was zur Ausfällung führte. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt, im Vakuum getrocknet. Die Niederschläge (75 mg, Ausbeute: 32%) waren ein Gemisch von 2-Methyl- und 3-Methylmaleaminamid-Isomeren in einem Verhältnis von 1:5. MS 515 und 517 (M + H), 537 und 539 (M + Na).

#### Beispiel 20

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonyl)amino)-4-nitrophenylcarboxamid

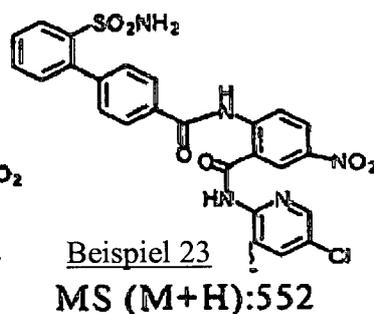
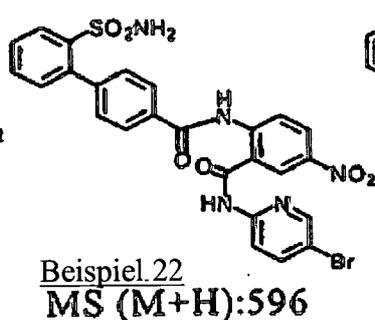
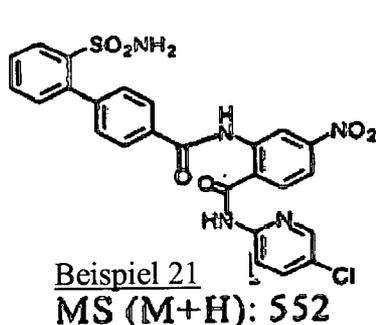


Schritt 1: Eine Lösung von 2-Amino-4-nitrobenzoesäure (182 mg, 1 mMol, 1 Äquiv.) in 10 ml Methanol wurde mit Thionylchlorid in Teilen bis zur vollständigen Reaktion behandelt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde in 10 ml Pyridin gelöst. Zur Lösung wurden 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäure (330 mg, 1 Äquiv.) und POCl<sub>3</sub> (0,93 ml, 10 Äquiv.) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, durch langsame Zugabe von Wasser abgeschreckt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und Flashchromatographie unterzogen, um 2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonyl)amino)-4-nitrobenzoesäuremethylester (430 mg, 84%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 512.

Schritt 2: Zu einer Lösung von 2-Amino-5-brompyridin (135 mg, 4,0 Äquiv.) in 5 ml Methylenechlorid, behandelt mit AlMe<sub>3</sub> (2M in Hexan, 1 ml, 10 Äquiv.) für 30 min., wurde 2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonyl)amino)-4-nitrobenzoesäuremethylester (100 mg, 0,2 mMol, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigen Kaliumnatriumtartrat abgeschreckt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenyl)carboxamid (42 mg, 36%). MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 596.

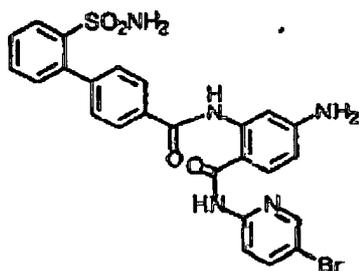
#### Beispiele 21-23

Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt:



## Beispiel 24

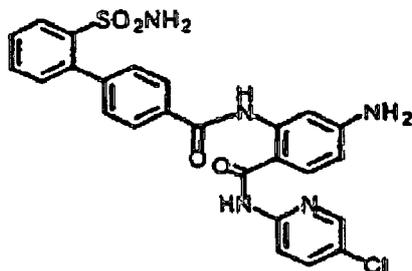
N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-4-aminophenylcarboxamid



**[0164]** Eine Lösung von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-t-butylsulfonyl]phenyl)phenylcarbonyl)amino)-4-nitrophenylcarboxamid (65 mg, 0,1 mMol, 1 Äquiv.) in 10 ml EtOAc wurde mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (90 mg, 4 Äquiv.) bei Rückfluß für 4 h behandelt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in EtOAc erneut gelöst, mit gesättigtem wässrigen  $\text{NaHCO}_3$  und 1N NaOH gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-t-butylsulfonyl]phenyl)phenylcarbonyl)amino)-4-aminophenylcarboxamid zu ergeben, das mit 2 ml TFA für 1 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Nach der Entfernung von TFA durch Rotationsverdampfung wurde der Rückstand durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-4-aminophenylcarboxamid (47 mg, 84%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 566.

## Beispiel 25

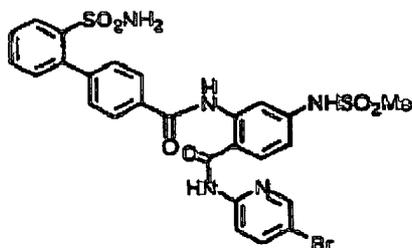
N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-4-aminophenylcarboxamid



**[0165]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 50 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 522.

## Beispiel 26

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-4-methylsulfonylaminophenylcarboxamid



**[0166]** Eine Lösung von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-t-butylsulfonyl]phenyl)phenylcarbonyl)amino)-4-aminophenylcarboxamid (62 mg, 0,1 mMol, 1 Äquiv.) in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit MsCl (23 mg, 2 Äquiv.) und TEA (0,5 ml) bei Raumtemperatur für 4 h behandelt. Das Gemisch wurde mit Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft. Der Rückstand wurde mit 2 ml TFA für 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Entfernung von TFA durch Rotationsverdampfung wurde der Rückstand durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfo-

nyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-4-methylsulfonylamino-phenylcarboxamid (33 mg, 52%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{26}H_{23}BrN_5O_6S_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 644.

## Beispiel 27

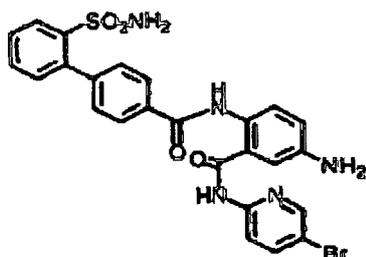
N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-4-methylsulfonylamino-phenylcarboxamid



[0167] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 53 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $C_{26}H_{23}ClN_5O_6S_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 600.

## Beispiel 28

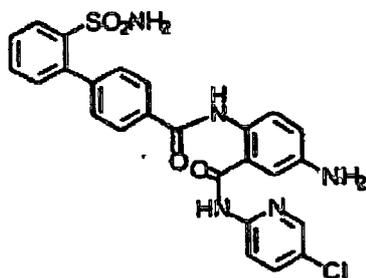
N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-5-aminophenylcarboxamid:



[0168] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 50 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $C_{25}H_{21}BrN_5O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 566.

## Beispiel 29

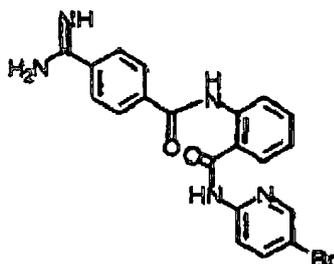
N-(5-Chlor-2-pyridinyl)-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonyl)amino)-5-aminophenylcarboxamid



[0169] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 50 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $C_{25}H_{21}ClN_5O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 522.

## Beispiel 30

## N-(5-Brom-2-pyridinyl)-2-(4-amidinophenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid

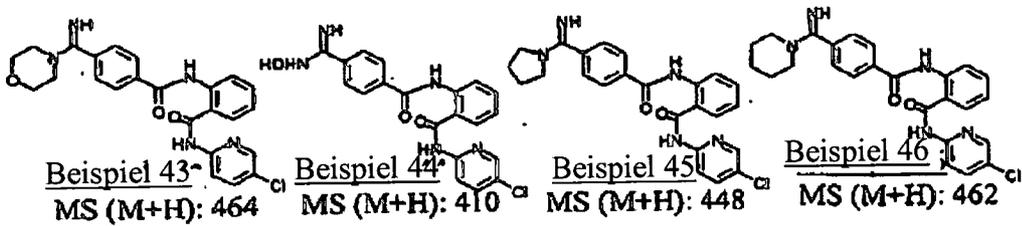
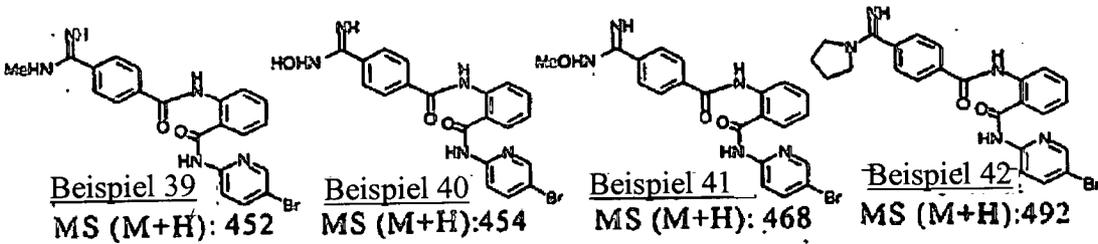
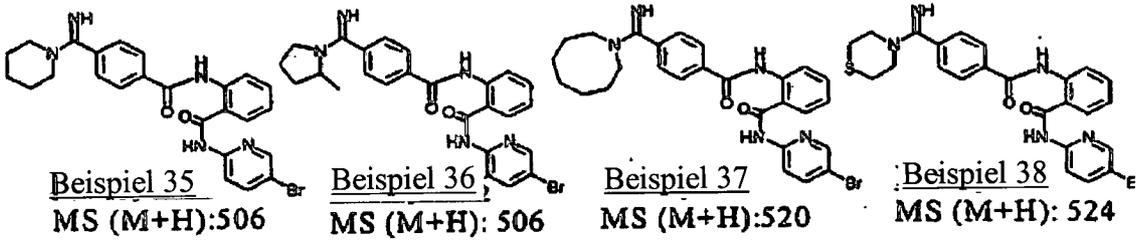
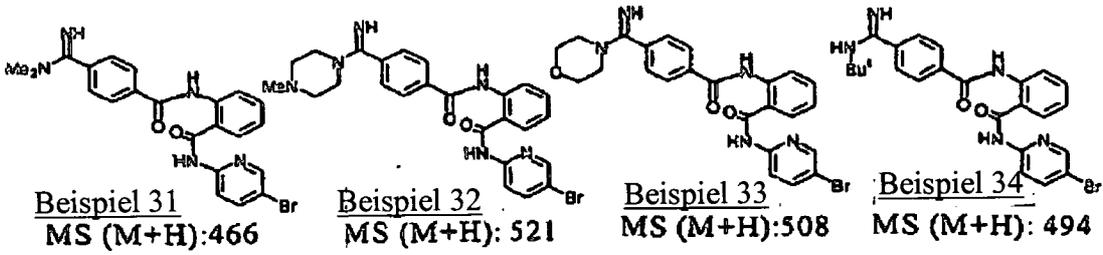


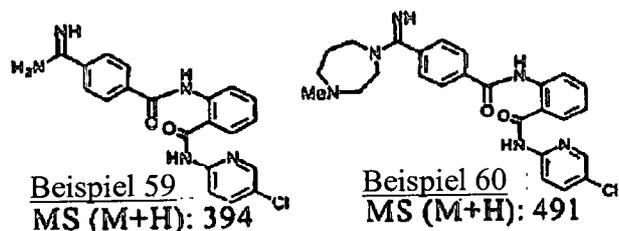
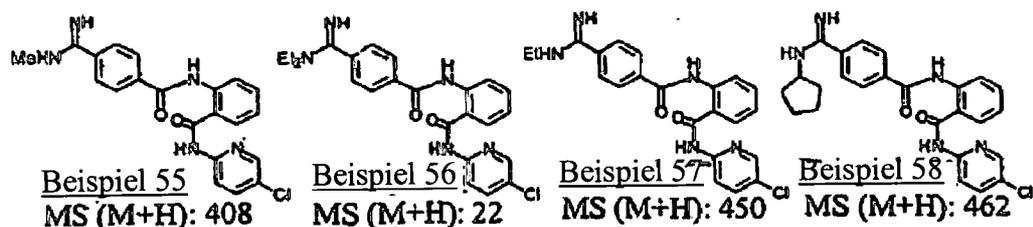
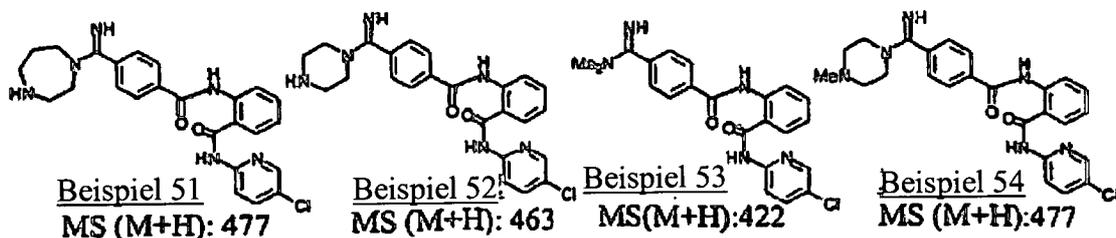
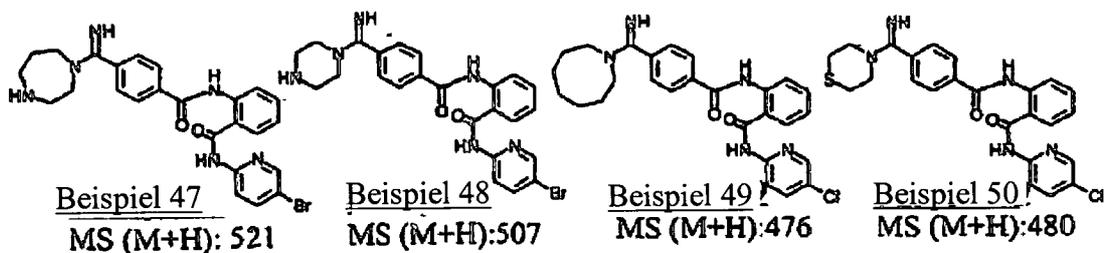
Schritt 1: ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)phenylcarboxamid (292 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-Cyanobenzoylchlorid (165 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-2-(4-cyanophenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid (349 mg, 70%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 421.

Schritt 2: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-2-(4-cyanophenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid (49 mg, 0,1 mMol) von 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (40 mg) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-2-(4-amidinophenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid (31 mg, 70%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 438.

## Beispiele 31–60

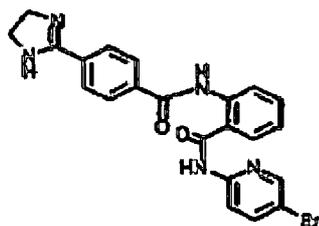
**[0170]** Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.





Beispiel 61

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(2-imidazolyl)phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid

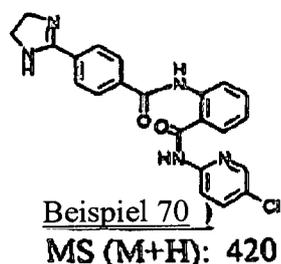
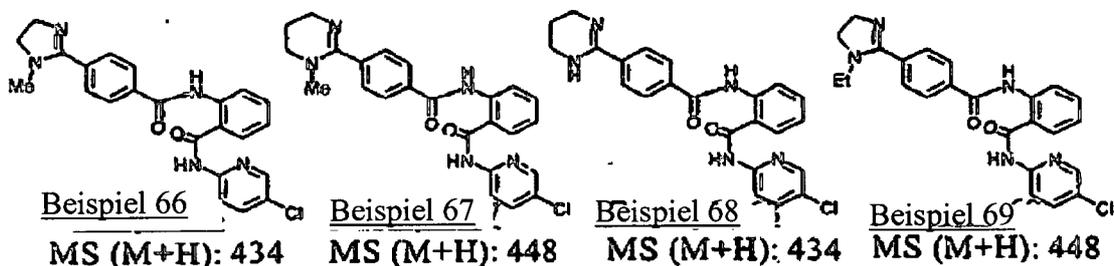
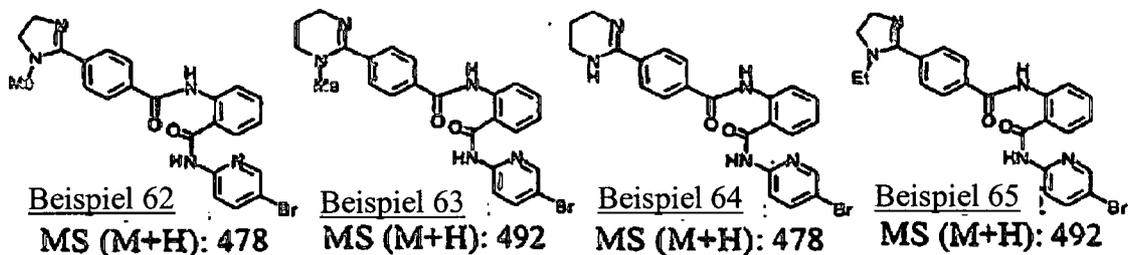


[0171] Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(2-imidazolyl)phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid (49 mg, 0,1 mMol) von 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde

mit Ethylendiamin (40 mg) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(2-imidazoliny)phenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid (41 mg, 89%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 464.

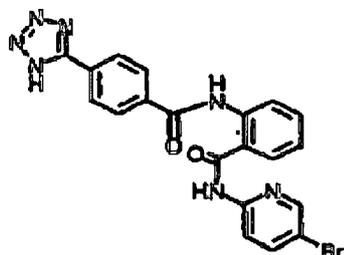
## Beispiele 62–70

[0172] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



## Beispiel 71

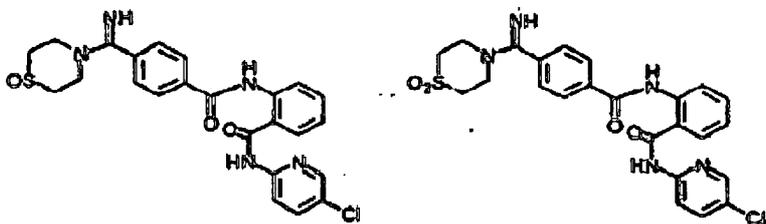
N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(5-tetrazolyl)phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid



[0173] Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-cyanophenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid (49 mg, 0,1 mMol) und Natriumazid (67 mg, 10 Äquiv.) in 5 ml DMF wurde für 24 h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und verdampft. Der Rückstand wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(5-tetrazolyl)phenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid (33 mg, 65%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 464.

## Beispiel 72 und Beispiel 73

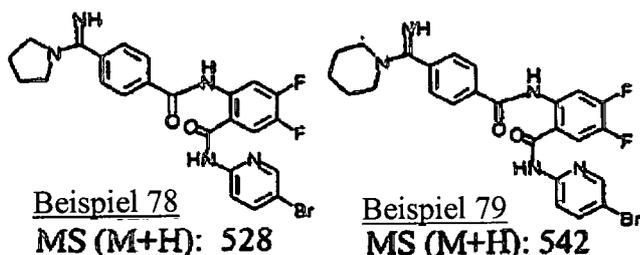
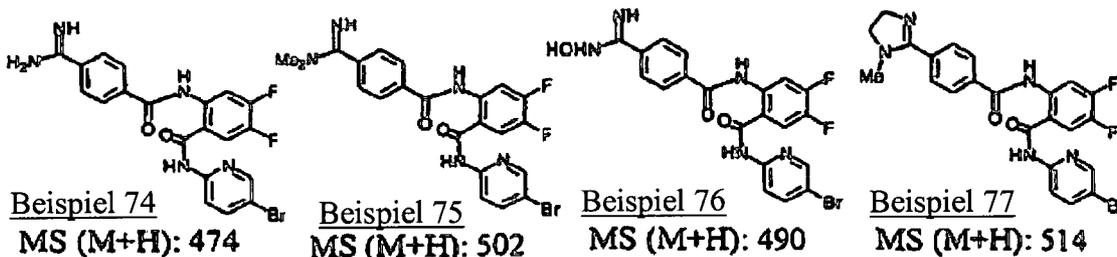
N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[1,1-dioxo(1,4-thiazaperhydroin-4-yl)]iminimethyl]phenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid und N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(1-oxo(1,4-thiazaperhydroin-4-yl)]iminimethyl]phenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid



**[0174]** Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(1,4-thiazaperhydroin-4-yl)]iminimethyl]phenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid (48 mg, 0,1 mMol) und 3 ml 30% Wasserstoffdioxid wurde bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Die Reaktion wurde mit festem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  abgeschreckt. Reinigung durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , ergab N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[1,1-dioxo(1,4-thiazaperhydroin-4-yl)]iminimethyl]phenylcarbonyl)amino)-phenylcarboxamid (15 mg, 31%), MS gefunden für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 512, und N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-[1-oxo(1,4-thiazaperhydroin-4-yl)]iminimethyl]phenylcarbonyl)amino)phenylcarboxamid (20 mg, 41 %). MS gefunden für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 496.

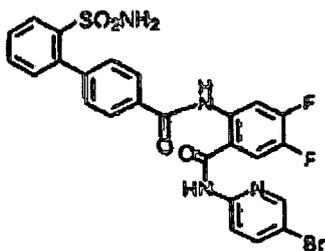
## Beispiele 74–79

**[0175]** Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



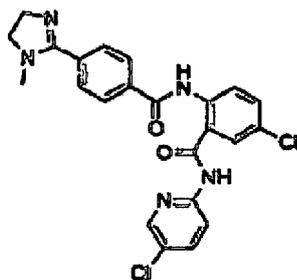
## Beispiel 80

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)-4,5-difluorphenylcarboxamid



**[0176]** Diese Verbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 587.

## Beispiel 81



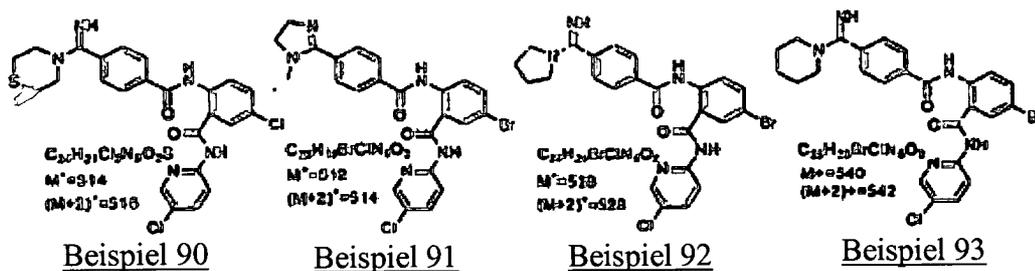
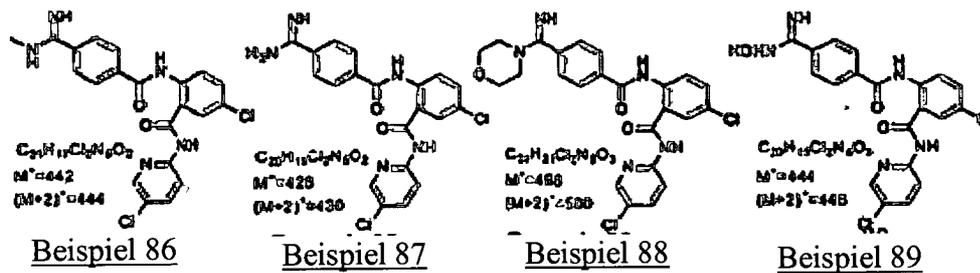
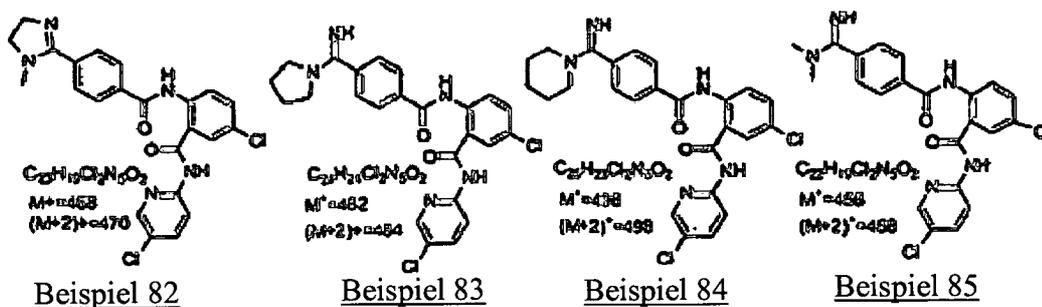
Schritt 1: Zu einer Lösung von 2-Amino-5-chlorpyridin (328 mg, 2,55 mMol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde 0,5M Kaliumbis(trimethylsilyl)amid in Toluol (10 ml, 5,05 mMol) tropfenweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben. Nachdem es für weitere 0,5 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt wurde, wurde dem Gemisch 5-Chlorisatoinanhydrid (0,5 g, 2,55 mMol) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Das Gemisch wurde allmählich bis auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nachdem es durch gesättigte Ammoniumchloridlösung abgeschreckt wurde, wurde das Gemisch durch Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, um (2-Amino-5-chlorphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid (0,71 g, 100%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$   $M^+ = 282$ ,  $(M + 2)^+ = 284$ .

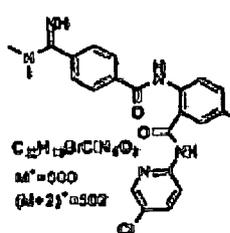
Schritt 2: Zu einer Lösung der Verbindung von (2-Amino-5-chlorphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid (0,71 g, 2,52 mMol) in Dichlormethan (10 ml) wurde 3-Cyanobenzoylchlorid (417 mg, 252 mMol) und Pyridin (0,611 ml, 7,55 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Dichlormethan gewaschen, um N-{4-Chlor-2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid als Feststoff (683 mg, 66%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$   $M^+ = 411$ ,  $(M + 2)^+ = 413$ .

Schritt 3: Eine Lösung der Verbindung von N-{4-Chlor-2-(N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid (683 mg, 1,66 mMol) in wasserfreiem Pyridin (10 ml) und Triethylamin (1 ml) wurde mit Wasserstoffsulfidgas bei  $0^{\circ}\text{C}$  gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nachdem das Lösungsmittel verdampft war, wurde der Rückstand in wasserfreiem Aceton (5 ml) gelöst und Jodmethan (1 ml, 16,6 mMol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückflußbedingung für 2 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (5 ml) gelöst und zu einer Lösung von N-Methylethylendiamin (0,732 ml, 8,3 mMol) und Essigsäure (1,5 ml) in wasserfreiem Methanol (5 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückflußbedingung für 2 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um N-{4-Chlor-2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carboxamid als weißes Pulver zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$   $M^+ = 468$   $(M + 2)^+ = 470$ .

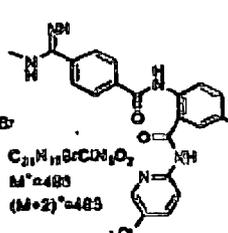
## Beispiele 82–106

**[0177]** Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.

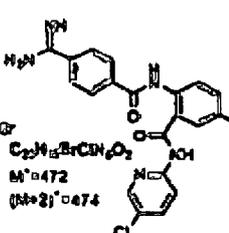




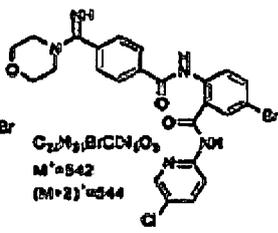
Beispiel 94



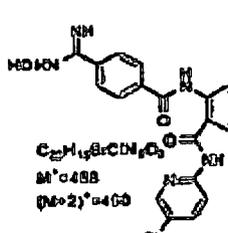
Beispiel 95



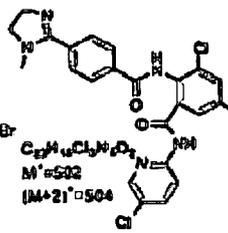
Beispiel 96



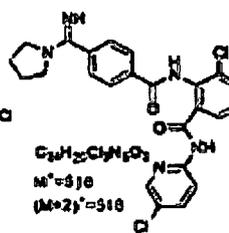
Beispiel 97



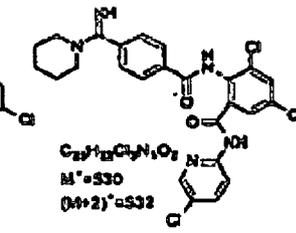
Beispiel 98



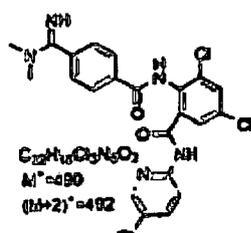
Beispiel 99



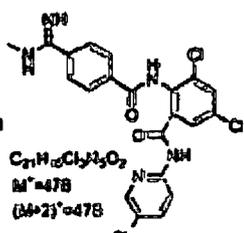
Beispiel 100



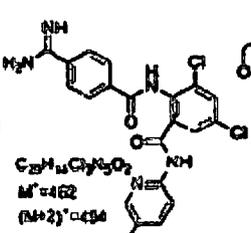
Beispiel 101



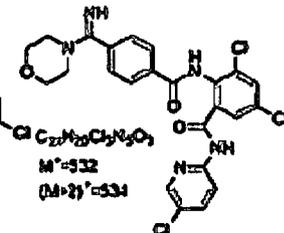
Beispiel 102



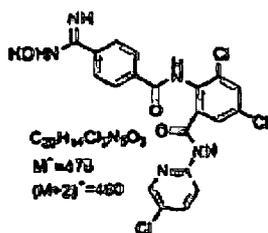
Beispiel 103



Beispiel 104

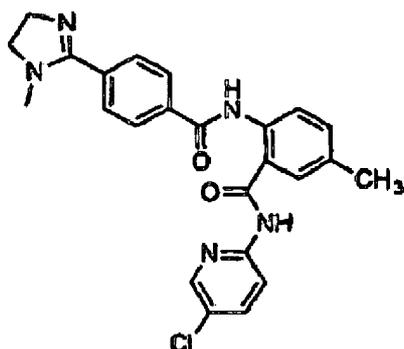


Beispiel 105



Beispiel 106

Beispiel 107



Schritt 1: Zu einer Lösung von 5-Methyl-2-nitrobenzoesäure (1 g, 5,52 mMol) in Dichlormethan (5 ml) wurde Oxalylchlorid (0,964 ml, 11,04 mMol) und einige Tropfen Dimethylformamid zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan (5 ml) gelöst. 2-Amino-5-chlorpyridin (852 mg, 6,62 mMol) und Pyridin (1,34 ml, 16,56 mMol) wurden zu der Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung eines Lösungsmittelsystems von 25% Essigsäureethylester in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-(5-Chlor(2-pyridyl))(5-methyl-2-nitrophenyl)carboxamid als Feststoff (1,48 g, 92%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{13}H_{10}ClN_3O_3$   $M^+ = 291$ ,  $(M + 2)^+ = 293$ .

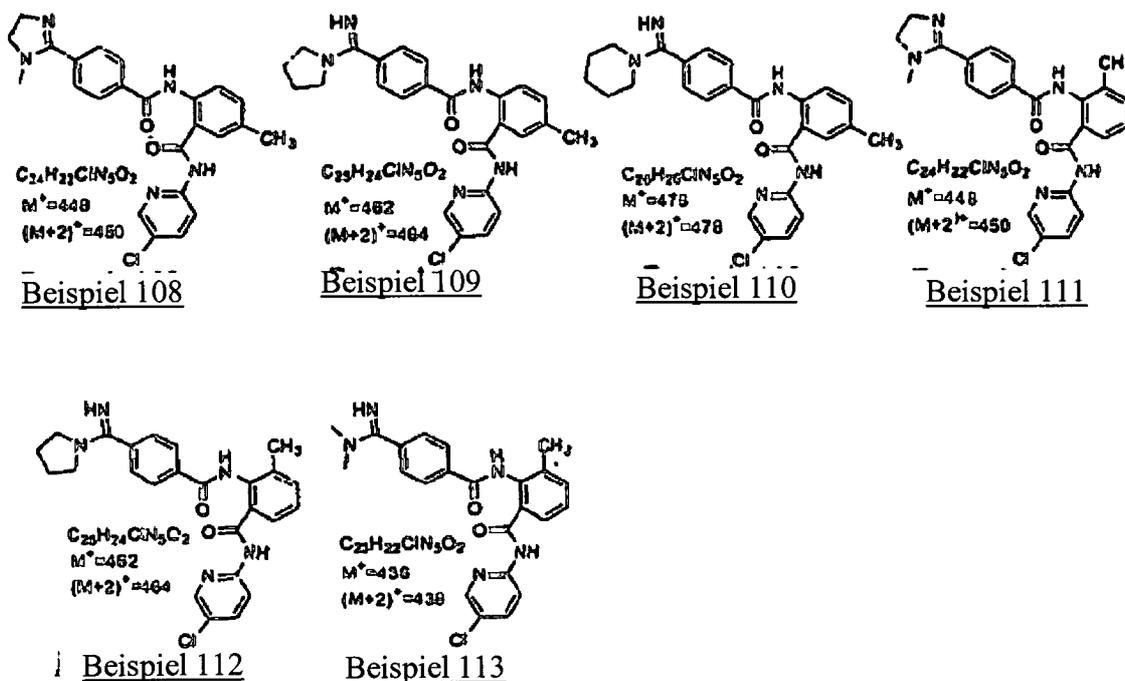
Schritt 2: Zu einer Lösung der Verbindung von N-(5-Chlor(2-pyridyl))(5-methyl-2-nitrophenyl)carboxamid (1,48 g, 5,1 mMol) in Methanol (10 ml) wurde 5% Pt/C (1,48 g, 0,19 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde auf einen Wasserstoffballon bei Raumtemperatur für 2 h aufgebracht. Nach der Filtration durch Celite wurde das Filtrat konzentriert, um (2-Aminophenyl)-N-(2-pyridyl)carboxamid, C, Chlorid, N (1,36 g, 100%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{13}H_{12}ClN_3O$   $M^+ = 262$ ,  $(M + 2)^+ = 264$ .

Schritt 3: Zu einer Lösung der Verbindung von (2-Aminophenyl)-N-(2-pyridyl)carboxamid, C, Chlorid, N (1,36 g, 5,2 mMol) in Dichlormethan (10 ml) wurde 3-Cyanobenzolchlorid (860 mg, 5,2 mMol) und Pyridin (1,26 ml, 15,6 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung eines Lösungsmittelsystems von 25% Essigsäureethylester in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]-4-methylphenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid als Feststoff (830 mg, 41%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{21}H_{15}ClN_4O_2$   $M^+ = 380$ ,  $(M + 2)^+ = 392$ .

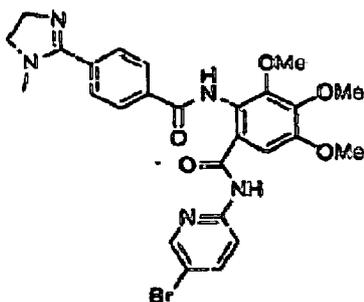
Schritt 4: Eine Lotion der Verbindung von N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]-4-methylphenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid (830 mg, 2,1 mMol) in wasserfreiem Methanol (5 ml) und Essigsäureethylester (10 ml) wurde mit Wasserstoffchloridgas bei 0°C gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (5 ml) gelöst und N-Methylethylendiamin (0,926 ml, 10,5 mMol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückflußbedingung für 2 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]-4-methylphenyl}[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carboxamid als weißes Pulver zu ergeben. MS gefunden für  $C_{24}H_{22}ClN_5O_2$   $M^+ = 448$ ,  $(M + 2)^+ = 450$ .

## Beispiele 108–113

[0178] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt



## Beispiel 114



Schritt 1: Zu einer Lösung von 3,4,5-Trimethoxy-2-nitrobenzoesäure (0,5 g, 1,95 mMol) in Dichlormethan (5 ml) wurde Oxalylchlorid (0,34 ml, 3,9 mMol) und wenige Tropfen von Dimethylformamid zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan (5 ml) gelöst, 2-Amino-5-brompyridin (0,81 g, 4,7 mMol) und Pyridin (0,94 ml, 11,7 mMol) wurden zur Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung des Lösungsmittelsystems von 25% Essigsäureethylester in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-(5-Brom(2-pyridyl))(3,4,5-trimethoxy-2-nitrophenyl)carboxamid als Feststoff (790 mg, 98%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{15}H_{14}BrN_3O_6$   $M^+ = 412$ ,  $(M + 2)^+ = 414$ .

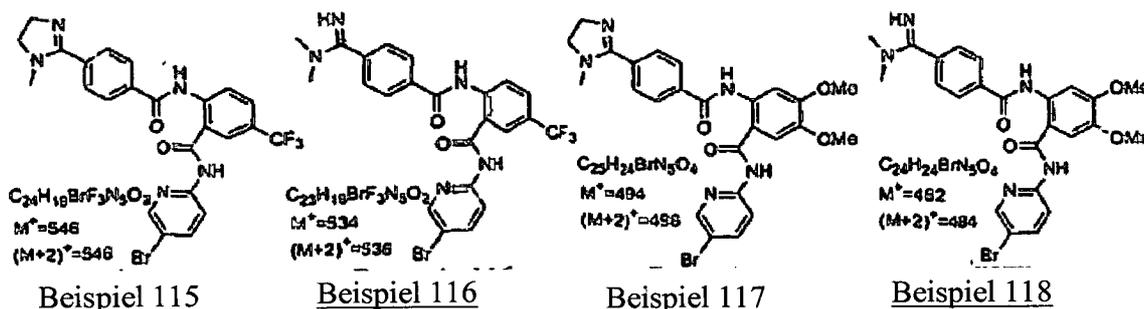
Schritt 2: Zu einer Lösung der Verbindung von N-(5-Brom(2-pyridyl))(3,4,5-trimethoxy-2-nitrophenyl)carboxamid (790 mg, 1,92 mMol) in Essigsäureethylester (5 ml) wurde Zinnchlorid(II)hydrat (1,73 g, 7,67 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückflußbedingung für 2 h gerührt. Nachdem es durch Celite filtriert wurde, wurde dem Filtrat 1N Natriumhydroxidlösung zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, um (2-Amino-3,4,5-trimethoxyphenyl)-N-(5-brom(2-pyridyl))carboxamid (570 mg, 77%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{15}H_{16}BrN_3O_4$   $M^+ = 382$ ;  $(M + 2)^+ = 384$ .

Schritt 3: Zu einer Lösung der Verbindung von (2-Amino-3,4,5-trimethoxyphenyl)-N-(5-brom(2-pyridyl))carboxamid (570 mg, 1,49 mMol) in Dichlormethan (5 ml) wurde 3-Cyanobenzoylchlorid (247 mg, 1,49 mMol) und Pyridin (0,362 ml, 4,48 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung des Lösungsmittelsystems von 25% Essigsäureethylester in Hexan als Elutionsmittel gereinigt, um N-{6-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbonyl]-2,3,4-trimethoxyphenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid als Feststoff (680 mg, 69%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{23}H_{19}BrN_4O_5$   $M^+ = 511$ ,  $(M + 2)^+ = 513$ .

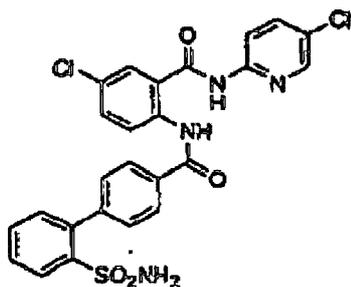
Schritt 4: Eine Lösung der Verbindung von N-{6-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbonyl]-2,3,4-trimethoxyphenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid (680 mg, 1,33 mMol) in wasserfreiem Methanol (5 ml) und Essigsäureethylester (10 ml) wurde mit Wasserstoffchloridgas bei 0°C gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (5 ml) gelöst und N-Methylethylendiamin (0,586 ml, 6,65 mMol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückflußbedingung für 2 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um N-{6-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbonyl]-2,3,4-trimethoxyphenyl}[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carboxamid als weißes Pulver (240 mg, 32%) zu erhalten. MS gefunden für  $C_{26}H_{26}BrN_5O_5$   $M^+ = 568$ ,  $(M + 2)^+ = 570$ .

## Beispiele 115–118

[0179] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



## Beispiel 119

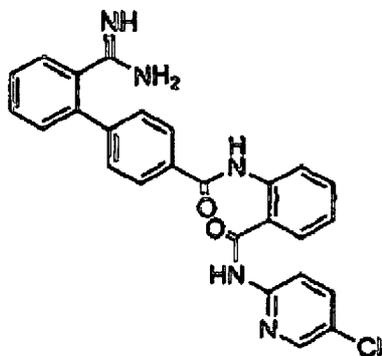


Schritt 1: Zu einer Lösung von 4-{2-[[Tert-butylamino]sulfonyl]phenyl}benzoesäure (167 mg, 0,5 mMol) in Dichlormethan (5 ml) wurde Oxalylchlorid (0,09 ml, 1 mMol) und wenige Tropfen von Dimethylformamid zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan (5 ml) gelöst. Die Verbindung von (2-Amino-5-chlorphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl)carboxamid (0,17 g, 0,6 mMol) und Pyridin (0,122 ml, 1,5 mMol) wurde zur Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, um (2-[[4-(2-[[Tert-butylamino]sulfonyl]phenyl)phenyl]carbonylamino]-5-chlorphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl)carboxamid zu ergeben. MS gefunden für C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S M<sup>+</sup> = 597, (M + 2)<sup>+</sup> = 599.

Schritt 2: Das Gemisch der Verbindung von (2-[[4-(2-[[Tert-butylamino]sulfonyl]phenyl)phenyl]carbonylamino]-5-chlorphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl)carboxamid, Beispiel 12 (0,5 mMol) in Trifluoressigsäure (5 ml) wurde bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um N-(5-Chlor(2-pyridyl))(5-chlor-2-[[4-(2-sulfarnoylphenyl)phenyl]carbonylamino]phenyl)-carboxamid als weißes Pulver (68 mg, 25%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S M<sup>+</sup> = 541, (M + 2)<sup>+</sup> = 543.

## Beispiel 120

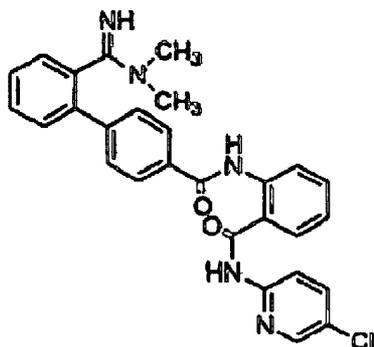
2-[4-(N-{2-[N-(5-Chlor-2-pyridyl)carbamoyl]phenyl}carbamoyl)phenyl]benzolcarboxamidin



**[0180]** Ein Strom von H<sub>2</sub>S (g) wurde durch eine Lösung von N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}[4-(2-cyanophenyl)phenyl]carboxamid (100 mg, 0,22 mMol, 1,0 Äquiv.) bei 0°C in 9 ml Pyridin und 1 ml NEt<sub>3</sub> bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Tag gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Mel (94 mg, 0,663 mMol, 3,0 Äquiv.) in 10 ml Aceton bei Rückflusstemperatur für 1 h behandelt und zur Trockne konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde mit einem Gemisch von NH<sub>4</sub>OAc (340 mg, 4,42 mol, 20 Äquiv.) in 0,5 ml Essigsäure und 2 ml Methanol bei 50°C für 2 Tage behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,1% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 2-[4-(N-{2-[N-(5-Chlor-2-pyridyl)carbamoyl]phenyl}carbamoyl)phenyl]-benzolcarboxamidin (15 mg, 15%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 470.

## Beispiel 121

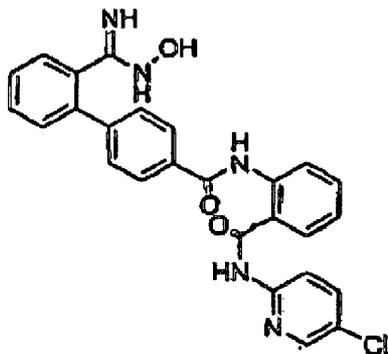
(4-{2-[(Dimethylamino)iminomethyl]phenyl}phenyl)-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}carboxamid



[0181] Diese Verbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $C_{28}H_{24}ClN_5O_2$  (M + H)<sup>+</sup>: 498.

## Beispiel 122

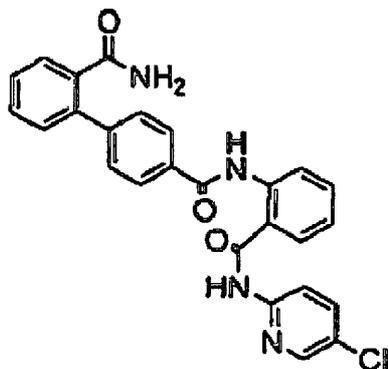
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}-(4-[2-((hydroxyamino)iminomethyl)phenyl]phenyl)carboxamid



[0182] Ein Gemisch von N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}[4-(2-cyanophenyl)phenyl]carboxamid (14 mg, 0,03 mMol, 1,0 Äquiv.), Hydroxyaminhydrochlorid (6,25 mg, 0,09 mMol, 3,0 Äquiv.) und Triethylamin (0,03 ml, 0,3 mMol, 10,0 Äquiv.) in Ethanol (3 ml) wurde bei Raumtemperatur für 6 Tage gerührt, konzentriert und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,1 % TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , um N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}-(4-[2-((hydroxyamino)iminomethyl)phenyl]phenyl)carboxamid (4 mg, 27,5%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{26}H_{20}ClN_5O_3$  (M + H)<sup>+</sup>: 486.

## Beispiel 123

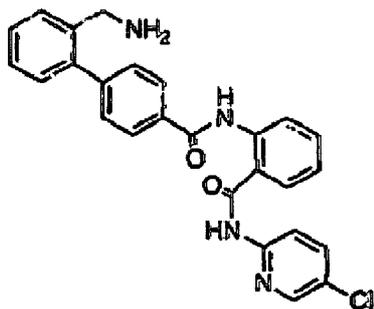
2-[4-(N-{2-[N-(5-Chlor-2-pyridyl)carbamoyl]phenyl}carbamoyl)phenyl]benzamid



[0183] Diese Verbindung wurde wie eines des Nebenprodukts in Beispiel 122 erhalten. MS gefunden für  $C_{26}H_{19}ClN_4O_3$  (M + H)<sup>+</sup>: 471.

## Beispiel 124

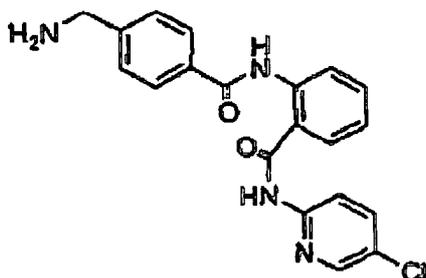
{4-[2-(Aminomethyl)phenyl]phenyl}-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}carboxamid



**[0184]** Ein Gemisch von N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}[4-(2-cyanophenyl)phenyl]carboxamid (200 mg, 0,442 mMol, 1,0 Äquiv.), Kobaltchlorid (86 mg, 0,664 mMol, 1,5 Äquiv.) und Natriumborhydrid (50 mg, 1,33 mMol, 3,0 Äquiv.) in DMF (15 ml) wurde bei 0°C bis Raumtemperatur für 3 Tage gerührt. Die Reaktion wurde mit Eiswürfeln abgeschreckt, mit DCM (100 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,1% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab {4-[2-(Aminomethyl)phenyl]phenyl}-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]-phenyl}carboxamid (87 mg, 43%). MS gefunden für V<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClNaO<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 457.

## Beispiel 125

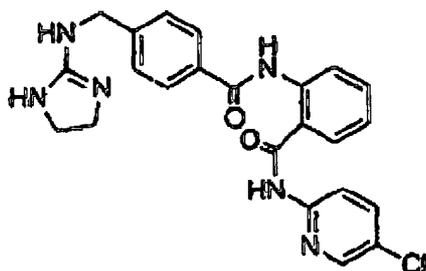
[4-(Aminomethyl)phenyl]-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}carboxamid



**[0185]** Ein Gemisch von N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid (1 g, 2,6 mMol, 1,0 Äquiv.), Kobaltchlorid (0,5 g, 3,85 mMol, 1,5 Äquiv.) und Natriumborhydrid (0,295 g, 7,8 mMol, 3,0 Äquiv.) in DMF (20 ml) wurde bei 0°C bis Raumtemperatur für 2,5 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Eiswürfeln abgeschreckt, mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,1% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab [4-(Aminomethyl)phenyl]-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}carboxamid (320 mg, 30%). MS gefunden für C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 381.

## Beispiel 126

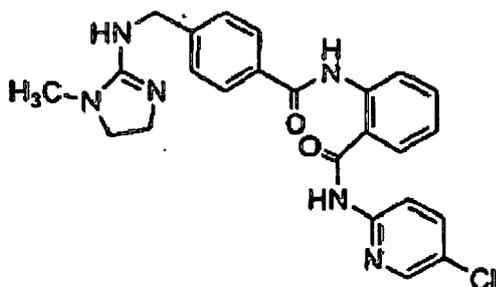
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}{4-[(2-imidazolin-2-ylamino)methyl]phenyl}carboxamid



**[0186]** Ein Gemisch von [4-(Aminomethyl)phenyl]-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}carboxamid (80 mg, 0,21 mMol), 2-Methylthio-2-imidazolinhydriodid (77 mg, 0,315 mMol, 1,5 Äquiv.) und Triethylamin (0,5 ml) in 1 ml DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, zur Trockne konzentriert und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,1% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}{4-[(2-imidazolin-2-ylamino)methyl]phenyl}carboxamid (13,5 mg, 15%). MS gefunden für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 449.

## Beispiel 127

N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(4-[(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))amino]methyl)phenyl}carboxamid

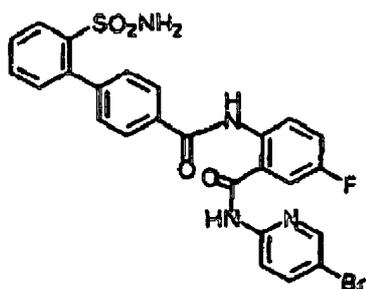


Schritt 1: Zur siedenden Lösung von 2-Methylthio-2-imidazolinhydriodid (1 g, 8,4 mMol) in Methanol (10 ml) wurde Mel (0,78 ml, 12,6 mMol, 1,5 Äquiv.) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Rückflußtemperatur für 1 h gerührt, konzentriert und mit Ether kristallisiert, um 1-Methyl-2-methylthio-2-imidazolin (1,1 g, 100%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 131.

Schritt 2: Ein Gemisch von [4-(Aminomethyl)phenyl]-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}carboxamid (74 mg, 0,195 mMol), 1-Methyl-2-methylthio-2-imidazolin (25 mg, 0,195 mMol), NEt<sub>3</sub> (2 ml) und Pyridin (5 ml) wurde bei 80°C über Nacht gerührt, konzentriert und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,1% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(4-[(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))amino]methyl)phenyl}carboxamid (52 mg, 65%). MS gefunden für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 463.

## Beispiel 128

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylamino-5-fluorphenylcarboxamid



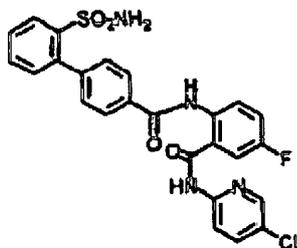
Schritt 1: Eine Lösung von 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (10,0 g, 54 mMol, 1,0 Äquiv.), 2-Amino-5-brompyridin (12,2 g, 1,3 Äquiv.) in 80 ml Pyridin wurde mit Phosphorochlorid (25,3 g, 3,0 Äquiv.) für 30 min. behandelt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in EtOAc erneut gelöst, mit 1N HCl, gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> und gesättigtem wässrigen NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und das Produkt wurde mit Diethylether titriert, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-nitro)-5-fluorphenylcarboxamid (12,5 g, 68%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 340, 342.

Schritt 2: Eine Lösung von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-nitro)-5-fluorphenylcarboxamid (2,0 g, 5,88 mMol, 1,0 Äquiv.) in 30 ml EtOAc wurde mit SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (5,90 g, 4 Äquiv.) bei Rückfluß für 4 h gewaschen. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst, mit gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> und 1N NaOH gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft zu N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)-5-fluorphenylcarboxamid (1,79 g, 98%). MS gefunden für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrFN<sub>3</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 310, 312.

Schritt 3: Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)-5-fluorphenylcarboxamid (0,310 g, 1 mMol,

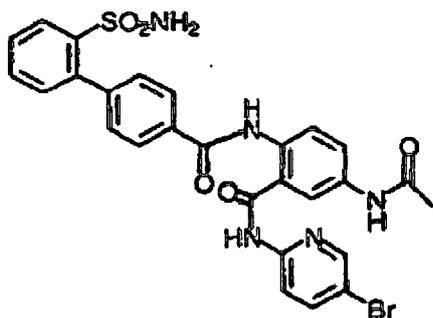
1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (0,430 g, 1,3 Äquiv.), Pyridin (2 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst, mit 1N HCl, gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> und gesättigtem wässrigen NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Das Zwischenprodukt wurde in 6 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur über Nacht zur Reaktion gebracht. TFA wurde dann verdampft und das Produkt wurde mit Diethylether und dann mit Chloroform titriert, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarbonylamino)-5-fluorphenylcarboxamid (120 mg, 21 %) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 569, 571.

## Beispiel 129



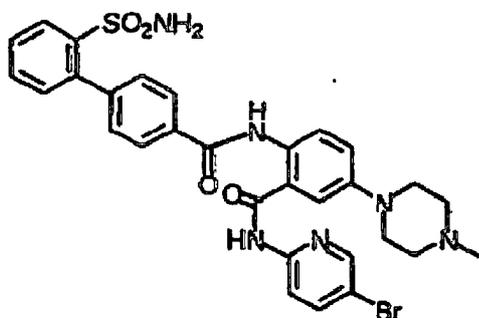
[0187] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellt, mit der Ausnahme der Verwendung von Zink in Essigsäure, um das Nitro-Zwischenprodukt in Schritt 2 zu reduzieren. Das Endprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt. MS gefunden für C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 525, 527.

## Beispiel 130



[0188] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellt, mit der Ausnahme der Verwendung von 5-Acetamido-2-nitrobenzoesäure als Ausgangsmaterial in Schritt 1. Das Endprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt. MS gefunden für C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 608, 610.

## Beispiel 131

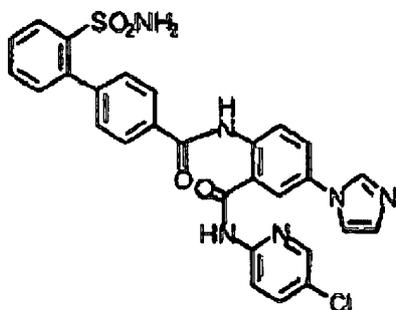


[0189] Diese Verbindung wird gemäß dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellt, mit der Ausnahme des folgenden Schritts 1 b, der am Nitro-Zwischenprodukt von Schritt 1 durchgeführt wird. Das Endprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt. MS gefunden für C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 649, 651.

Schritt 1b: Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-nitro)-5-fluorphenylcarboxamid (0,68 g, 2 mMol, 1,0

Äquiv.), N-Methylpiperazin (0,60 g, 3 Äquiv.) und  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,30 g, 2 Äquiv.) in 5 ml Dimethylformamid wurde bei 90°C über Nacht gerührt. Essigsäureethylester wurde zugegeben und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert, verdampft, über Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-nitro)-5-(4-N-methylpiperazin)phenylcarboxamid (0,54 g, 65%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 419, 421.

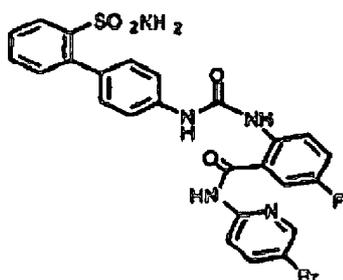
## Beispiel 132



[0190] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren hergestellt. Das Endprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , gereinigt. MS gefunden für  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 573, 575.

## Beispiel 133

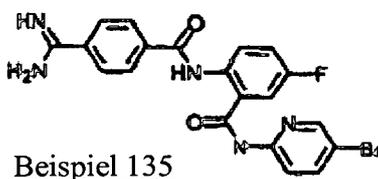
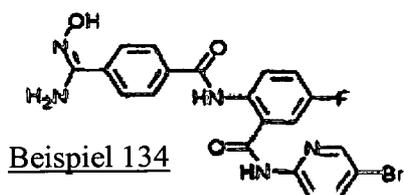
N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonylamino)-5-fluorophenylcarboxamid



Schritt 3: Ein Gemisch von 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylamin (0,180 g, 1,2 Äquiv.), N,N'-Disuccinimidylcarbonat (0,154 g, 1,2 Äquiv.), 4-Methylmorpholin (0,5 ml) in 10 ml Acetonitril wurde bei Raumtemperatur für 30 min. gerührt. N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)-5-fluorophenylcarboxamid (0,155 g, 0,5 mmol, 1,0 Äquiv.) wurde zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst, mit 1N HCl, gesättigtem wässrigen  $\text{NaHCO}_3$  und gesättigtem wässrigen NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft. Das Zwischenprodukt wurde in 5 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur über Nacht zur Reaktion gebracht. TFA wurde dann verdampft und das Produkt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonylamino)-5-fluorophenylcarboxamid (0,053 g, 18%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrFN}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 584, 586.

## Beispiele 134-135

N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-amidinophenylcarbonyl)amino)-5-fluorophenylcarboxamid



Schritt 1: Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-amino)-5-fluorophenylcarboxamid (1,24 g, 4 mmol, 1,0

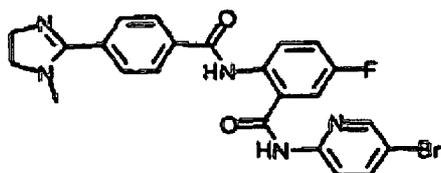
Äquiv.), 4-Cyanobenzoylchlorid (0,792 g, Äquiv.) und Pyridin (3 ml) in 15 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde erneut in EtOAc gelöst, mit 1 N HCl, gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> und gesättigtem wässrigen NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-cyanophenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid (1,14 g, 65%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 439, 441.

Schritt 2: Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-cyanophenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid (1,12 g, 2,56 mMol, 1,0 Äquiv.), Hydroxylamin-HCl (0,213 g, 1,2 Äquiv.) und Triethylamin (1 ml) in 15 ml Ethylalkohol wurde bei 50°C über Nacht gerührt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in EtOAc erneut gelöst, mit 1N HCl, gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> und gesättigtem wässrigen NaCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-hydroxyamidinophenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid (Verbindung Beispiel 194) (0,84 g, 70%) zu ergeben. Ein Drittel dieses Materials wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 0,20 Gramm (71 %) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 472, 474.

Schritt 3: Ein Gemisch von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-hydroxyamidinophenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid (0,56 g, 1,19 mMol, 1,0 Äquiv.) und Zinkstaub (0,39 g, 5,0 Äquiv.) in 10 ml Essigsäure wurde bei Raumtemperatur für 45 min. gerührt. Der flüchtige Stoff wurde filtriert und verdampft. Der Rückstand wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-amidinophenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid (Verbindung Beispiel 195) (0,24 g, 44%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 456, 458.

## Beispiel 136

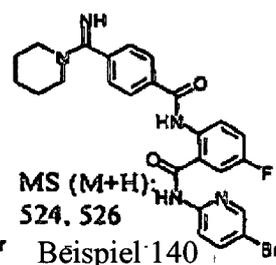
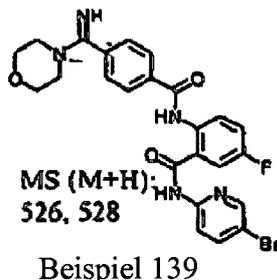
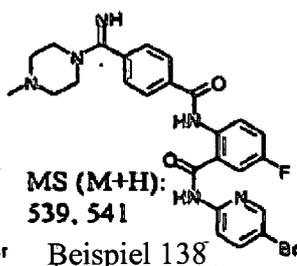
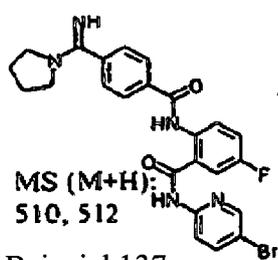
N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(1-methyl-2-imidazolin-2-yl)phenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid

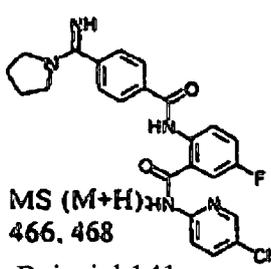


Schritt 1: Ein Strom von HCl (g) wurde durch eine Lösung von N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-cyanophenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid (1,0 g, 2,3 mMol) bei 0°C in 30 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Ein Fünftel des resultierenden Rückstands wurde mit (2-Aminoethyl)methylamin (0,10 g) in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN gereinigt, um N-(5-Brom-2-pyridinyl)-(2-(4-(1-methyl-2-imidazolin-2-yl)phenylcarbonyl)amino)5-fluorphenylcarboxamid (0,082 g, 37%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 496, 498.

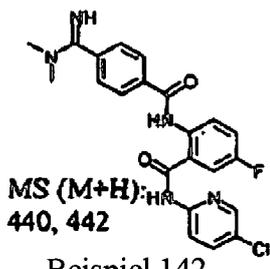
## Beispiele 137–198

[0191] Die folgenden Verbindungen wurden im allgemeinen gemäß dem in Beispiel 196 beschriebenen Verfahren hergestellt.

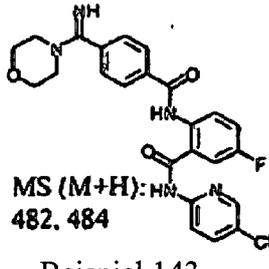




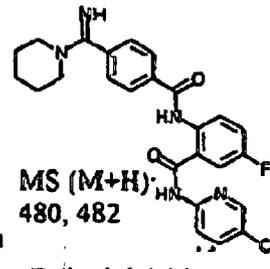
Beispiel 141



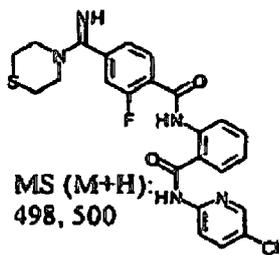
Beispiel 142



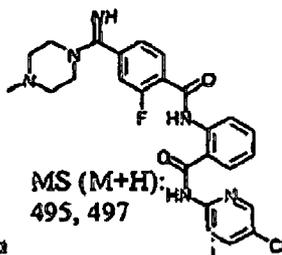
Beispiel 143



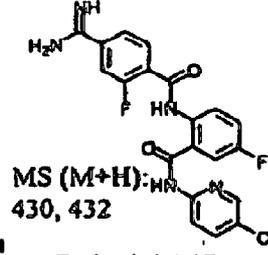
Beispiel 144



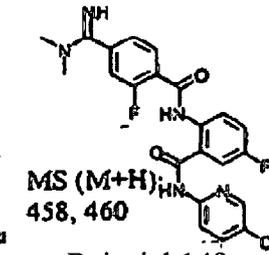
Beispiel 145



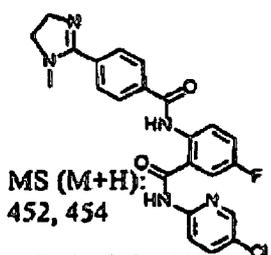
Beispiel 146



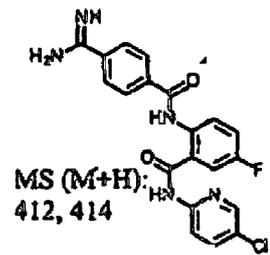
Beispiel 147



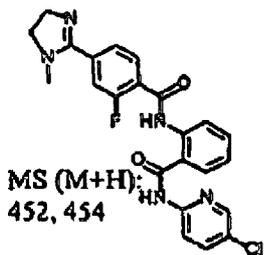
Beispiel 148



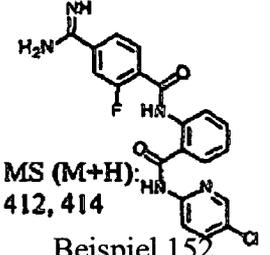
Beispiel 149



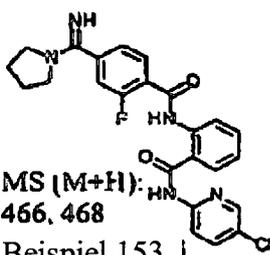
Beispiel 150



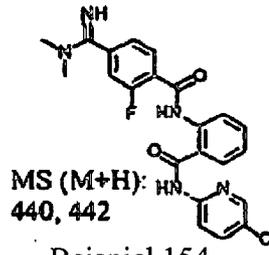
Beispiel 151



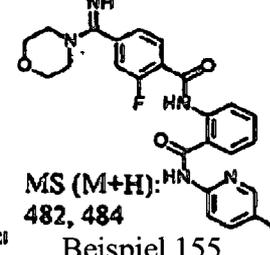
Beispiel 152



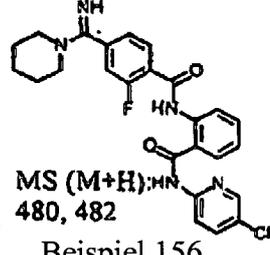
Beispiel 153



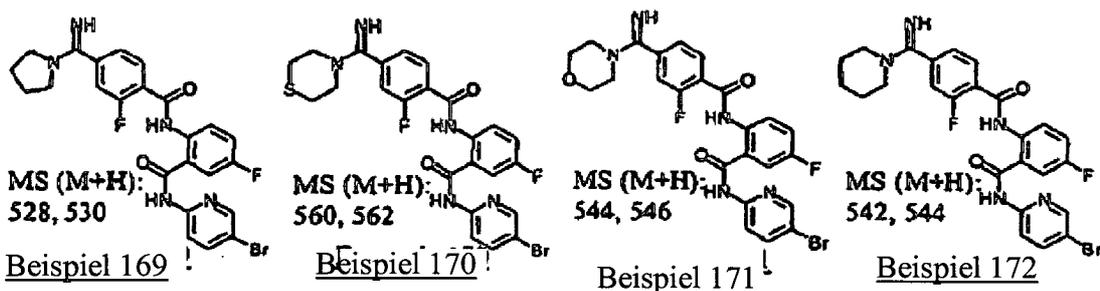
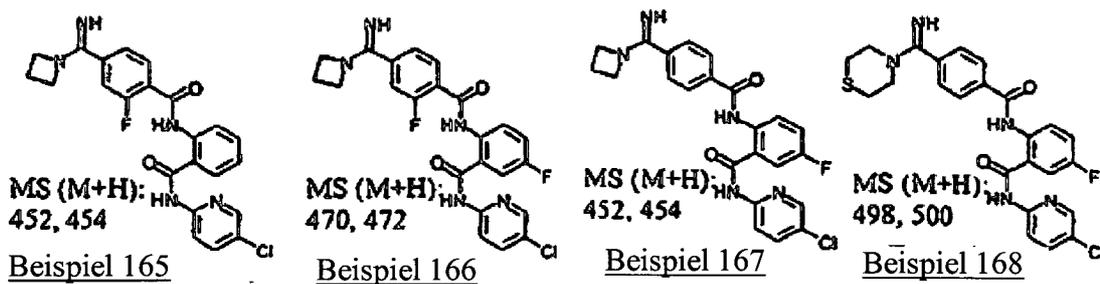
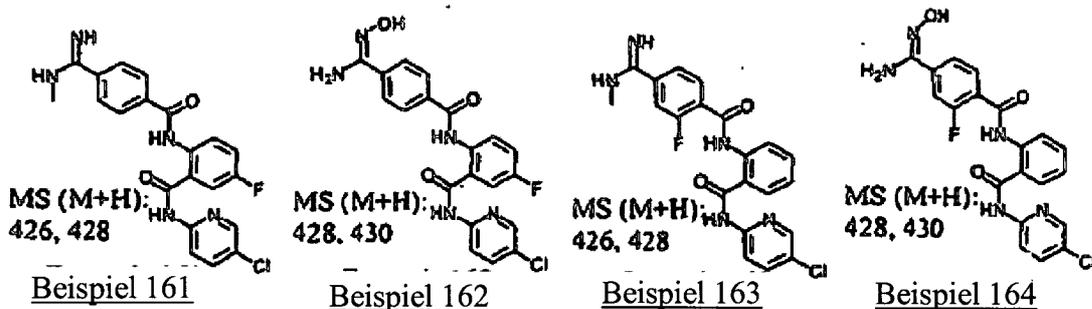
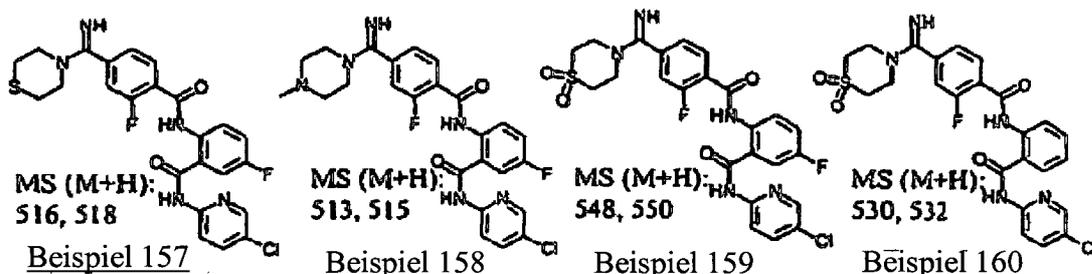
Beispiel 154

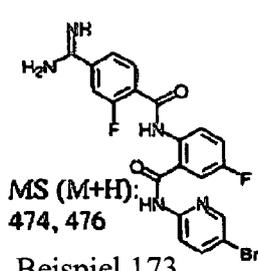


Beispiel 155

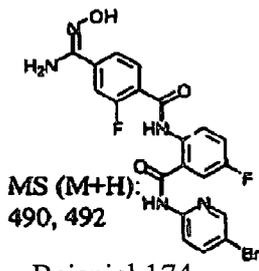


Beispiel 156

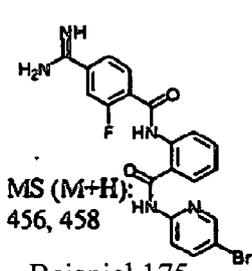




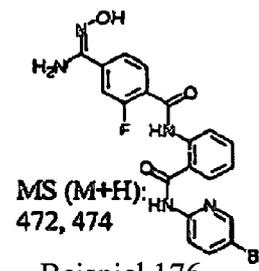
Beispiel 173



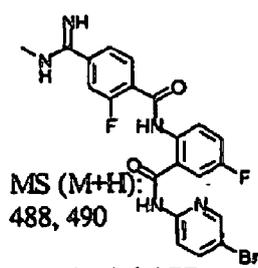
Beispiel 174



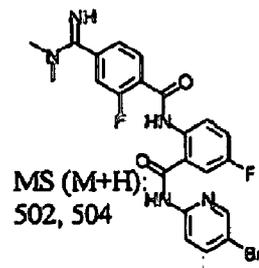
Beispiel 175



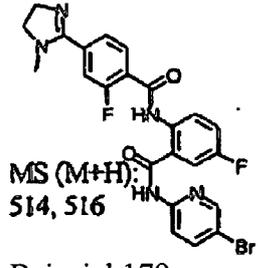
Beispiel 176



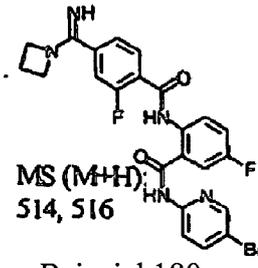
Beispiel 177



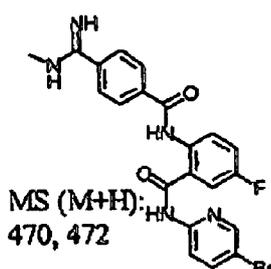
Beispiel 178



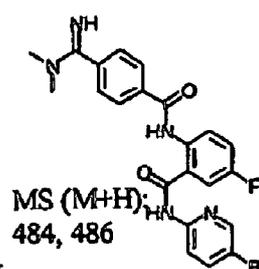
Beispiel 179



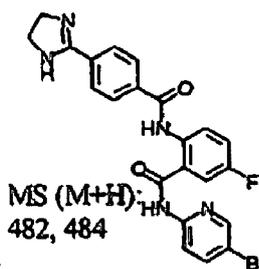
Beispiel 180



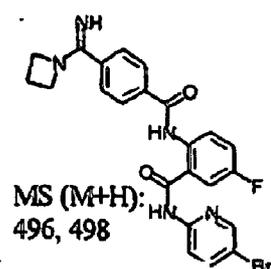
Beispiel 181



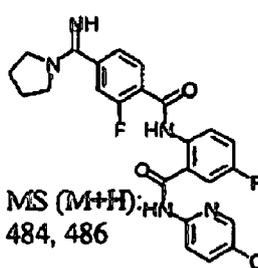
Beispiel 182



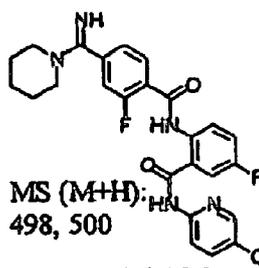
Beispiel 183



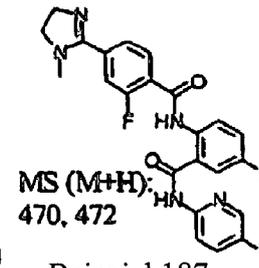
Beispiel 184



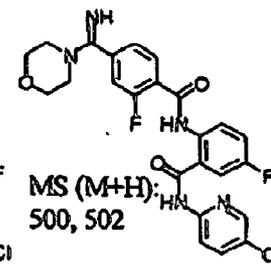
Beispiel 185



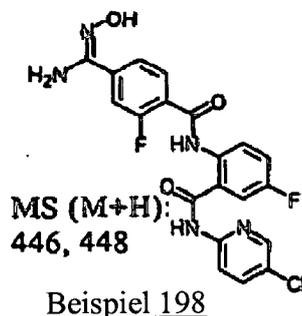
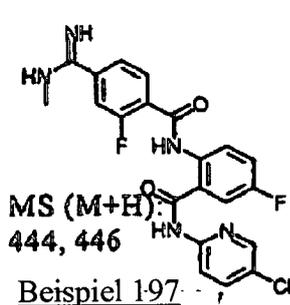
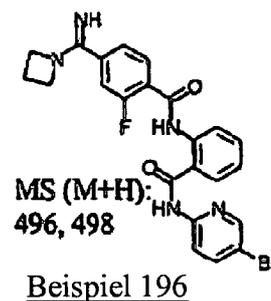
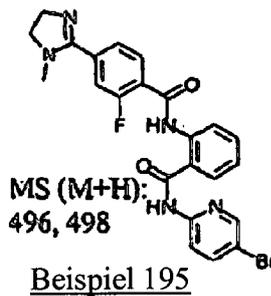
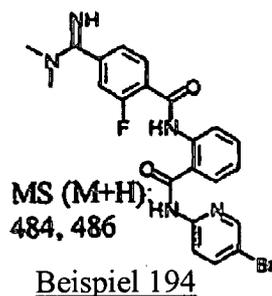
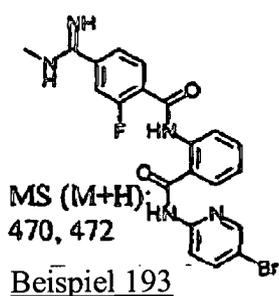
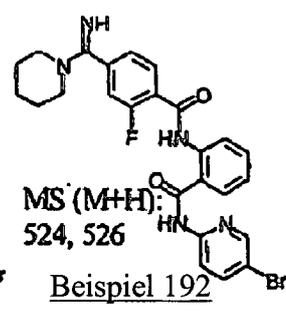
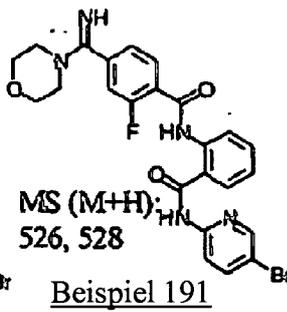
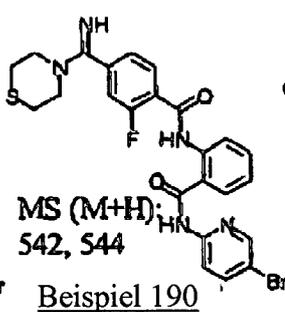
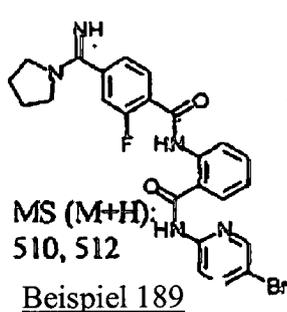
Beispiel 186



Beispiel 187

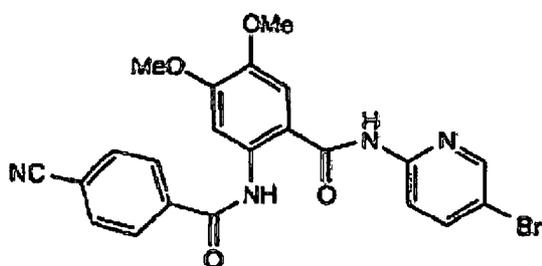


Beispiel 188



Beispiel 199

N-[2-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl]-4,5-dimethoxyphenyl](4-cyanophenyl)carboxamid



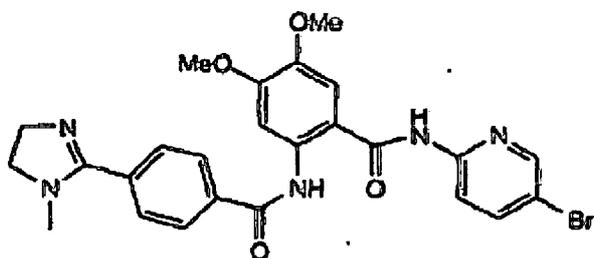
[0192] Zu einer Lösung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzoesäure (2,2 gm, 10 mMol) und 2-Amino-5-brompyridin (2,4 gm, 14 mMol) in wasserfreiem Pyridin (50 ml) bei 0°C wurde POCl<sub>3</sub> (1,9 ml, 20 mMol) zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 30 min. war die Reaktion vollständig. Das Gemisch wurde konzentriert und mit EtOAc (200 ml) verdünnt. Die organische Lösung wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, um die Zwischenverbindung 1 (3,0 gm, 80%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 382,00, 383,95.

**[0193]** Ein Gemisch der Zwischenverbindung 1 (320 mg, 0,83 mMol) und  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (900 mg, 4,0 mMol) in EtOAc (10 ml) wurde für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Reduktion vollendet. Der Feststoff wurde durch ein Celitebett filtriert. Das Filtrat wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und die rote Lösung wurde mit 1N äquiv. NaOH-Lösung ( $\times 3$ ) und Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, um die Zwischenverbindung 2 (230 mg, 78%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 352,00, 354,05.

**[0194]** Zu einer Lösung der Zwischenverbindung 2 (230 mg, 0,57 mMol) in einem Gemisch von Pyridin (3 ml) und DCM (10 ml) wurde 4-Cyanobenzoylchlorid (140 mg, 0,85 mMol) zugegeben. Es bildete sich sofort ein Niederschlag und die Reaktion war vollständig. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit DCM gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff in 70% Ausbeute (190 mg) erhalten. MS gefunden für  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 481,00, 483,00.

## Beispiel 200

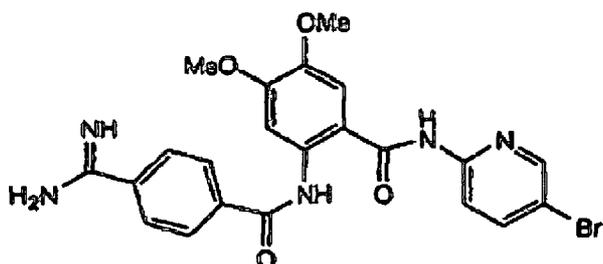
(4,5-Dimethoxy-2-[[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carbonylamino}phenyl)-N-(5-brom(2-pyridyl))carboxamid



**[0195]** Zu einer Lösung der in Beispiel 259 erhaltenen Verbindung (100 mg, 0,20 mMol) in 10%  $\text{Et}_3\text{N}$ /Pyridin (10 ml) bei 0°C wurde trockenes  $\text{H}_2\text{S}$ -Gas bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperaturen über Nacht gerührt und die Umwandlung war vollständig. Das Lösungsmittel wurde zur Trockne entfernt und der Rückstand wurde in wasserfreiem Aceton (10 ml) suspendiert, gefolgt von Zugabe von MeI (1 ml). Das Reaktionsgemisch wurde für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfung entfernt. Zum Rückstand wurde wasserfreies MeOH (10 ml) und N-Methylethylendiamin (1 ml) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, konzentriert und RP-HPLC-Reinigung unterzogen, um die Titelverbindung zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 538,1, 540,1.

## Beispiel 201

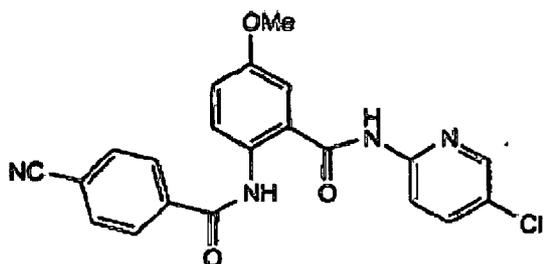
4-(N-[2-(N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl]-4,5-dimethoxyphenyl]carbamoyl)benzolcarboxamidin



**[0196]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 498,1, 500,0.

## Beispiel 202

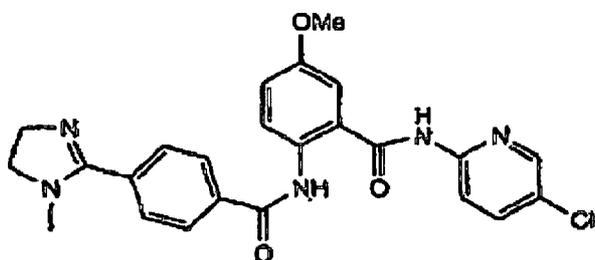
N-(5-Chlor(2-pyridyl)){2-[(4-cyanophenyl)carbonylamino]-5-methoxyphenyl}carboxamid



**[0197]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{21}H_{15}ClN_4O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 407,0.

## Beispiel 203

N-(5-Chlor(2-pyridyl))(5-methoxy-2-[[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carbonylamino]phenyl)carboxamid

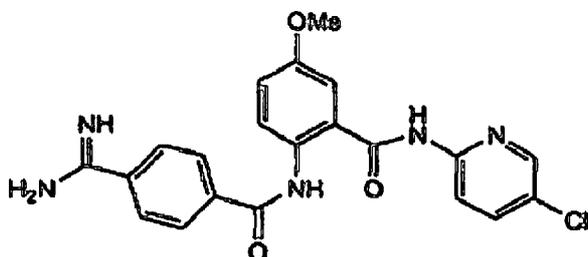


**[0198]** Zur Suspension der Verbindung von Beispiel 262 (100 mg) in einem Gemisch von wasserfreiem MeOH (5 ml) und EtOAc (5 ml) bei 0°C wurde wasserfreies HCl-Gas bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperaturen über Nacht gerührt. Die Umwandlung endete. Das Lösungsmittel wurde zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in wasserfreiem MeOH (10 ml) gelöst, gefolgt von Zugabe von N-Methylethylendiamin (1 ml).

**[0199]** Das resultierende Gemisch wurde für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, konzentriert und RP-HPLC-Reinigung unterzogen, um die Titelverbindung 263 zu ergeben. MS gefunden für  $C_{24}H_{22}ClN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 464.

## Beispiel 204

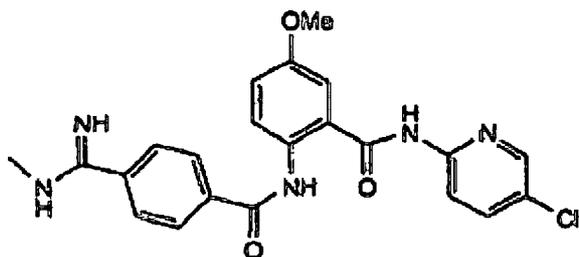
4-(N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbonyl]-4-methoxyphenyl}carbonyl)benzolcarboxamidin



**[0200]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{21}H_{18}ClN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 424.

## Beispiel 205

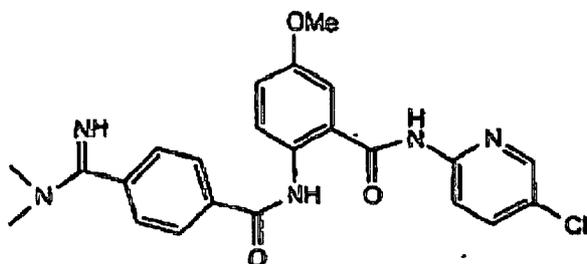
N-(5-Chlor(2-pyridyl))[2-({4-[imino(methylamino)methyl]phenyl}carbonylamino)-5-methoxyphenyl]carboxamid



[0201] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{22}N_{20}ClN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 438.

## Beispiel 206

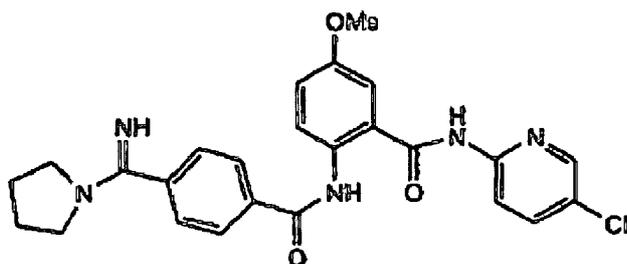
[2-({4-[(Dimethylamino)iminomethyl]phenyl}carbonylamino)-5-methoxyphenyl]-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid



[0202] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{23}H_{22}ClN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 452.

## Beispiel 207

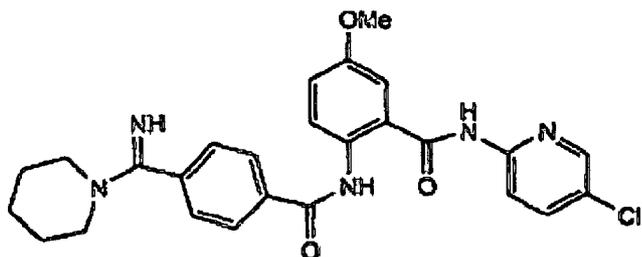
N-(5-Chlor(2-pyridyl))(2-[4-(iminopyrrolidinylmethyl)phenyl]carbonylamino)-5-methoxyphenyl]carboxamid



[0203] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{25}H_{24}ClN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 478.

## Beispiel 208

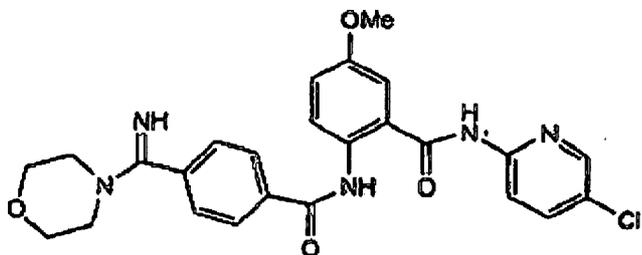
N-(5-Chlor(2-pyridyl))(2-[4-(iminopiperidylmethyl)phenyl]carbonylamino)-5-methoxyphenyl)carboxamid



[0204] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{26}H_{26}ClN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 492.

## Beispiel 209

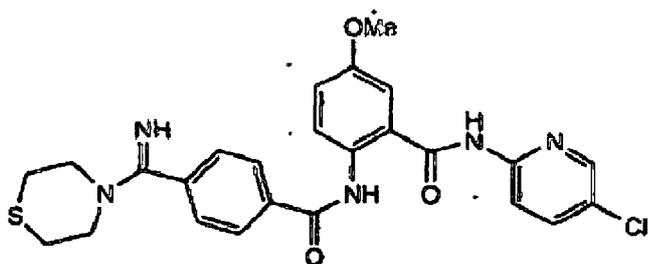
N-(5-Chlor(2-pyridyl))(2-[4-(iminomorpholin-4-ylmethyl)phenyl]carbonylamino)-5-methoxyphenyl)carboxamid



[0205] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 494,1.

## Beispiel 210

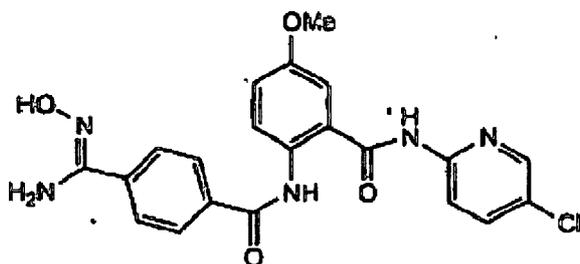
N-(5-Chlor(2-pyridyl))(2-[4-(imino-1,4-thiazaperhydroin-4-ylmethyl)phenyl]carbonylamino)-5-methoxyphenyl)carboxamid



[0206] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{25}H_{24}ClN_5O_3S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 510.

## Beispiel 211

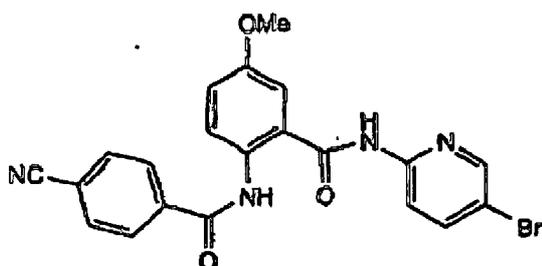
(2-[[4-(Amino(hydroxylamino)methyl)phenyl]carbonylamino]-5-methoxyphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid



**[0207]** Zu einer Suspension der Verbindung N-(5-Chlor(2-pyridyl)){2-[(4-cyanophenyl)carbonylamino]-5-methoxyphenyl}carboxamid (150 mg) in EtOH (10 ml) wurde Hydroxyaminhydrochlorid (80 mg) und Et<sub>3</sub>N (200 µl) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 60°C über Nacht gerührt und die Reaktion war vollständig. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das Rohmaterial wurde durch RP-HPLC gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS gefunden für C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 440,1.

## Beispiel 212

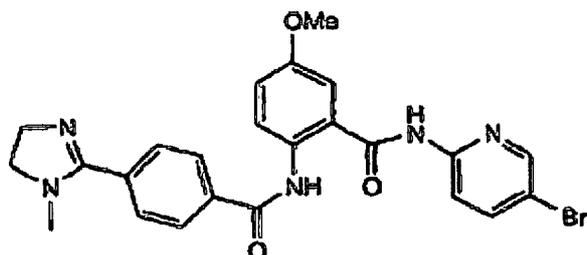
N-(5-Brom(2-pyridyl)){2-[(4-cyanophenyl)carbonylamino]-5-methoxyphenyl}carboxamid



**[0208]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 451,00, 453,00.

## Beispiel 213

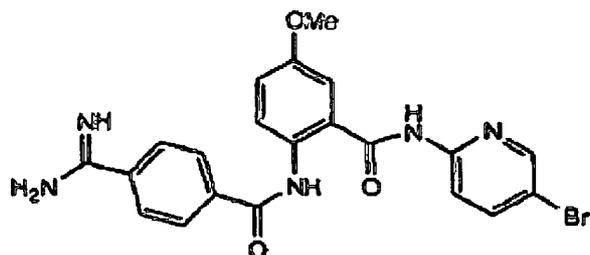
N-(5-Brom(2-pyridyl))(5-methoxy-2-[[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carbonylamino]phenyl)carboxamid



**[0209]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 508, 510.

## Beispiel 214

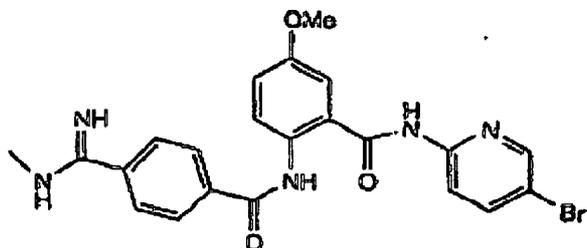
4-(N-{2-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl]-4-methoxyphenyl}carbamoyl)benzolcarboxamidin



[0210] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{21}H_{18}BrN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 468,05, 470,00.

## Beispiel 215

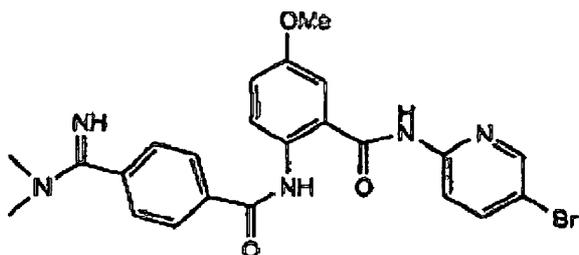
N-(5-Brom(2-pyridyl))[2-({4-[imino(methylamino)methyl]phenyl}carbonylamino)-5-methoxyphenyl]carboxamid



[0211] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{22}H_{20}BrN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 482, 484.

## Beispiel 216

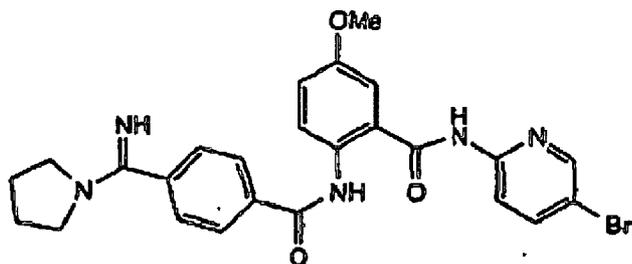
[2-({4-[(Dimethylamino)iminomethyl]phenyl}carbonylamino)-5-methoxyphenyl]-N-(5-brom(2-pyridyl))carboxamid



[0212] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{23}H_{22}BrN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 496,1, 4,98,1.

## Beispiel 217

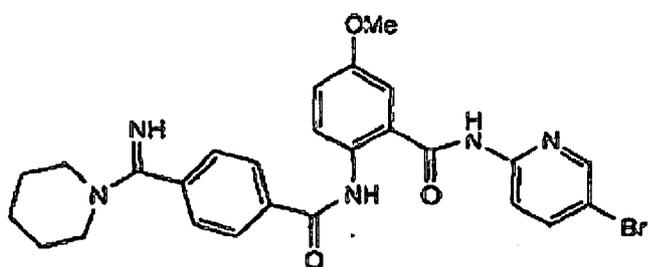
N-(5-Chlor(2-pyridyl))(2-{[4-(iminopyrrolidinylmethyl)phenyl]carbonylamino}-5-methoxyphenyl)carboxamid



[0213] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{25}H_{24}BrN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 522, 524.

## Beispiel 218

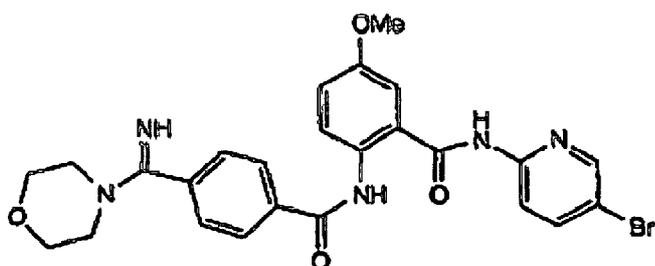
N-(N-(5-Brom(2-pyridyl))(2-{[4-(iminopiperidylmethyl)phenyl]carbonylamino}-5-methoxyphenyl)carboxamid



[0214] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{26}H_{26}BrN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 536,1, 538,1.

## Beispiel 219

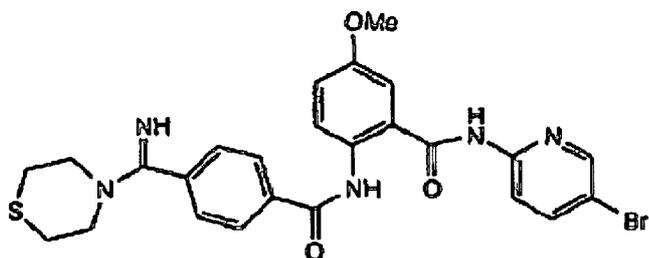
N-(5-Brom(2-pyridyl))(2-{[4-(iminomorpholin-4-ylmethyl)phenyl]carbonylamino}-5-methoxyphenyl)carboxamid



[0215] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{25}H_{24}BrN_5O_4$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 538,1, 540,1.

## Beispiel 220

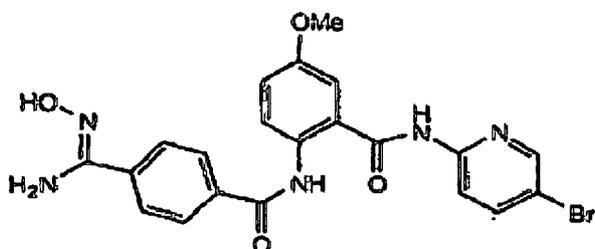
N-(5-Brom(2-pyridyl))(2-[4-(imino-1,4-thiazaperhydroin-4-ylmethyl)phenyl]carbonylamino)-5-methoxyphenyl)carboxamid



[0216] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{25}H_{24}BrN_5O_3S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 554,1, 556,05.

## Beispiel 221

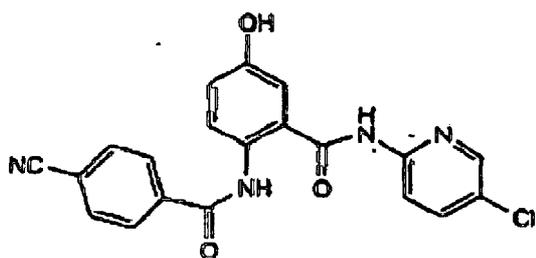
(2-[4-(Amino(hydroxyimino)methyl)phenyl]carbonylamino)-5-methoxyphenyl)-N-(5-brom(2-pyridyl))carboxamid



[0217] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{21}H_{18}BrN_5O_4$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 484,1, 486,0.

## Beispiel 222

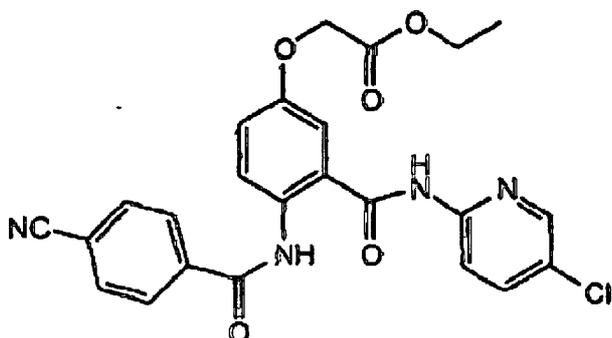
N-(5-Chlor(2-pyridyl))(6-[(4-cyanophenyl)carbonylamino]-3-hydroxyphenyl)carboxamid



[0218] Zu einer Suspension der Verbindung N-(5-Chlor(2-pyridyl))(2-[(4-cyanophenyl)carbonylamino]-5-methoxyphenyl)carboxamid (500 mg, 1,2 mMol) in DCM (100 ml) bei  $-78^{\circ}C$  wurde  $BBr_3$  (2 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperaturen für 72 Stunden gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und wurde durch DCM und Wasser gewaschen, unter Vakuum getrocknet. Das Filtrat wurde konzentriert und mit EtOAc extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft. Der resultierende Feststoff wurde mit dem Feststoff kombiniert, der aus der Filtration erhalten wurde, um die Titelverbindung zu ergeben. Die Gesamtausbeute ist 90% (430 mg). MS gefunden für  $C_{20}H_{13}ClN_4O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 393,0.

## Beispiel 223

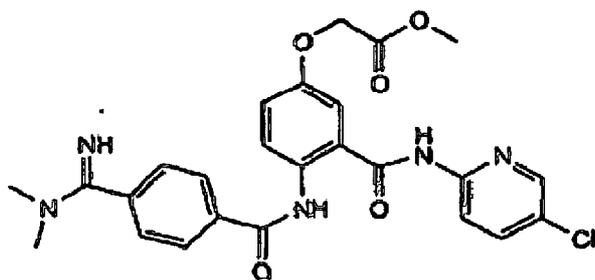
2-{3-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]-4-[(4-cyanophenyl)carbonylamino]phenoxy}essigsäureethylester



**[0219]** Zu einem Gemisch der Verbindung N-(5-Chlor(2-pyridyl)){6-[(4-cyanophenyl)carbonylamino]-3-hydroxyphenyl}carboxamid (50 mg, 0,13 mMol) und  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (83 mg, 0,25 mMol) in DMF (1 ml) bei Raumtemperatur wurde Bromessigsäureethylester (15  $\mu\text{l}$ , 0,13 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde für 1 Stunde gerührt, bevor es mit EtOAc (20 ml) und Wasser (10 ml) verdünnt wurde. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und verdampft, um 70 mg der rohen Verbindung zu ergeben, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS gefunden für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_5$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 479,0.

## Beispiel 224

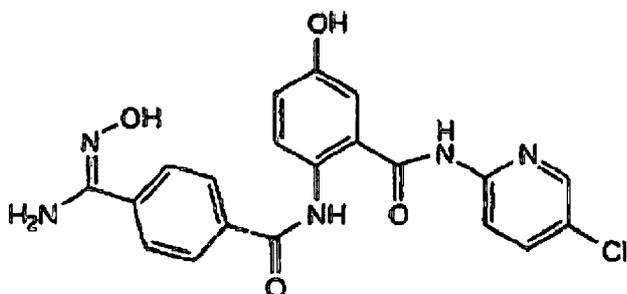
2-[4-({4-[(Dimethylamino)iminomethyl]phenyl}carbonylamino)-3-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenoxy]essigsäuremethylester



**[0220]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_5$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 510,1.

## Beispiel 225

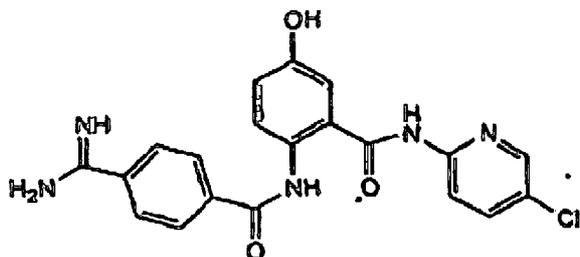
(6-[4-(Amino(hydroxylamino)methyl)phenyl]carbonylamino)-3-hydroxyphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid



**[0221]** Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>: 448,0.

## Beispiel 226

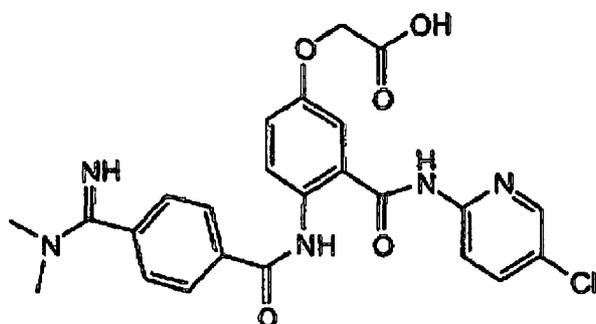
4-(N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl]-4-hydroxyphenyl}carbamoyl)benzolcarboxamidin



[0222] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. MS gefunden für  $C_{20}H_{16}ClN_5O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 410,1.

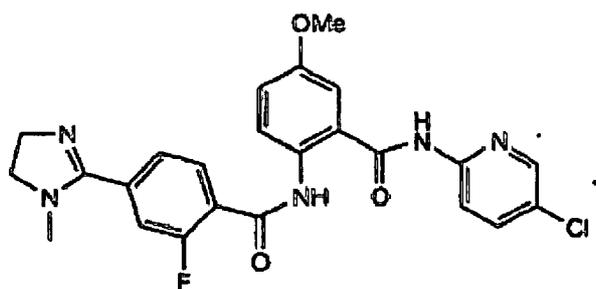
## Beispiel 227

4-(N-{2-(N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl)-4-hydroxyphenyl}carbamoyl)benzolcarboxamidin



[0223] Zu einer Lösung von Beispiel 284 (10 mg) in MeOH (1 ml) wurden 50  $\mu$ l von 1N äq. LiOH-Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde gerührt und durch RP-HPLC gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS gefunden für  $C_{24}H_{22}ClN_5O_5$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 496.

## Beispiel 228



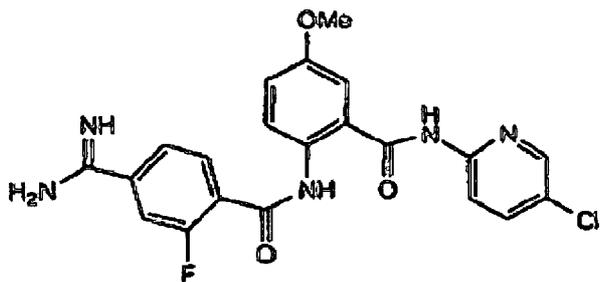
$$C_{24}H_{21}ClFN_5O_3$$

Exakte Masse: 481,13

Mol-Gew.: 481,91

[0224] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{24}H_{21}ClFN_5O_3$ : ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 482,1.

## Beispiel 229

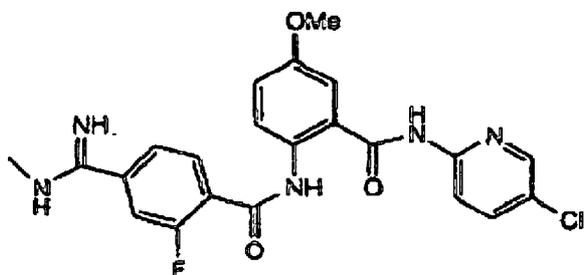

 $C_{21}H_{17}ClFN_5O_3$ 

Exakte Masse: 441,10

Mol-Gew.: 441,84

[0225] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{21}H_{17}ClFN_5O_3$ : (M + H)<sup>+</sup>: 442,1.

## Beispiel 230

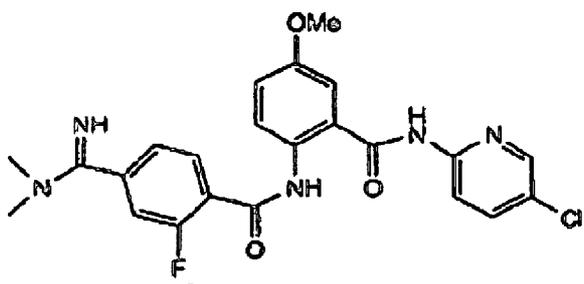

 $C_{22}H_{19}ClFN_5O_3$ 

Exakte Masse: 455,12

Mol-Gew.: 455,87

[0226] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{22}H_{19}ClFN_5O_3$ : (M + H)<sup>+</sup>: 456,1.

## Beispiel 231

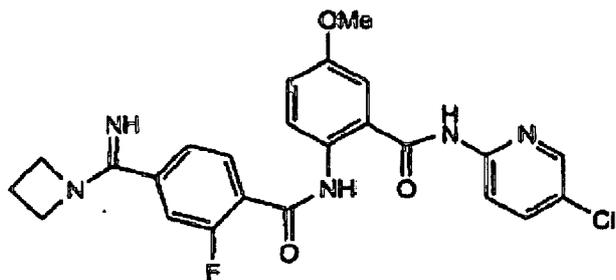

 $C_{23}H_{21}ClFN_5O_3$ 

Exakte Masse: 469,13

Mol-Gew.: 469,90

[0227] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{23}H_{21}ClFN_5O_3$ : (M + H)<sup>+</sup>: 470,1.

## Beispiel 232

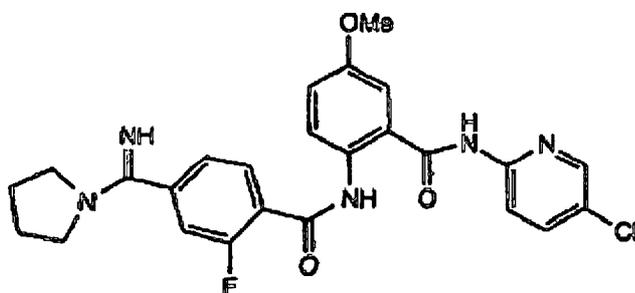

 $C_{24}H_{21}ClFN_5O_3$ 

Exakte Masse: 481,13

Mol-Gew.: 481,91

[0228] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{24}H_{21}ClFN_5O_3$ :  $(M + H)^+$ : 482,1.

## Beispiel 233

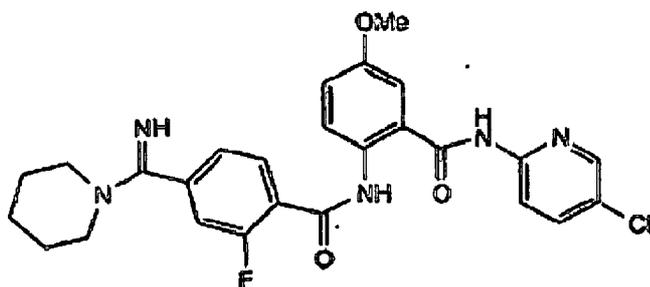

 $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3$ 

Exakte Masse: 495,15

Mol-Gew.: 495,93

[0229] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3$ :  $(M + H)^+$ : 496,1.

## Beispiel 234

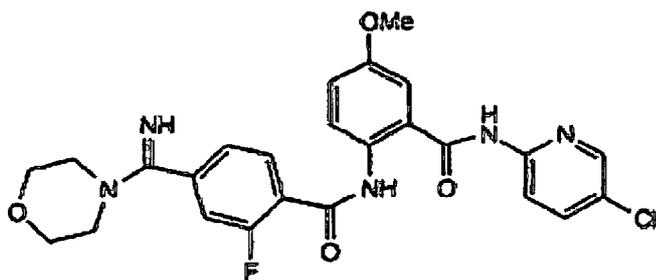

 $C_{26}H_{25}ClFN_5O_3$ 

Exakte Masse: 509,16

Mol-Gew.: 509,96

[0230] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{26}H_{25}ClFN_5O_3$ :  $(M + H)^+$ : 510,2.

## Beispiel 235

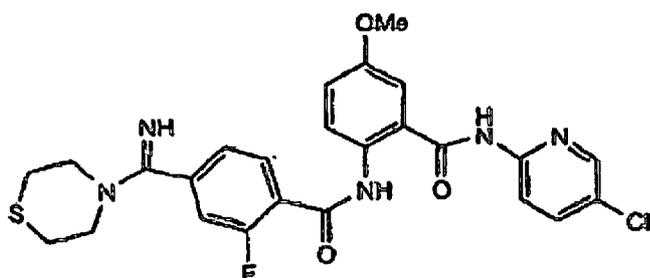

 $C_{25}H_{23}ClFN_5O_4$ 

Exakte Masse: 511,14

Mol-Gew.: 511,93

[0231] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{25}H_{23}ClFN_5O_4$ : (M + H)<sup>+</sup>: 512,2.

## Beispiel 236

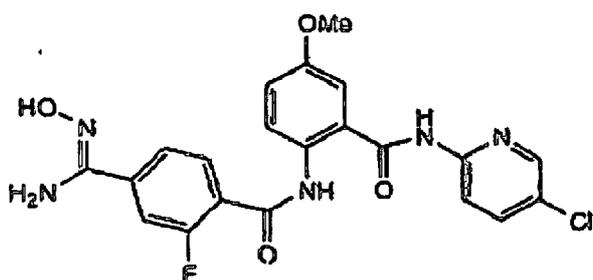

 $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3S$ 

Exakte Masse: 527,12

Mol-Gew.: 528,00

[0232] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{25}H_{23}ClFN_5O_3S$ : (M + H)<sup>+</sup>: 528,1.

## Beispiel 237

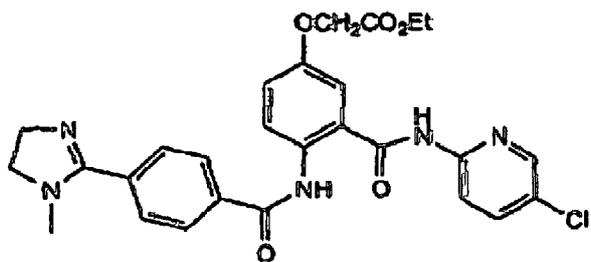

 $C_{21}H_{17}ClFN_5O_4$ 

Exakte Masse: 457,10

Mol-Gew.: 457,84

[0233] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{21}H_{17}ClFN_5O_4$ : (M + H)<sup>+</sup>: 458,1.

## Beispiel 238

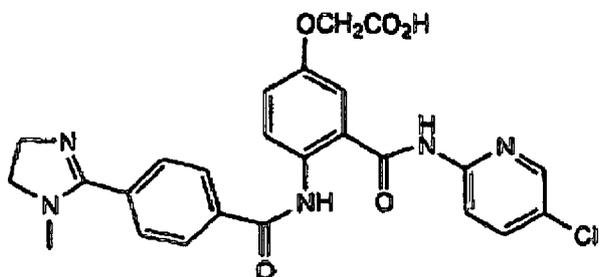

 $C_{27}H_{26}ClN_5O_5$ 

Exakte Masse: 535,16

Mol-Gew.: 535,98

[0234] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{27}H_{26}ClN_5O_5$ : (M + H)<sup>+</sup>: 536,1.

## Beispiel 239

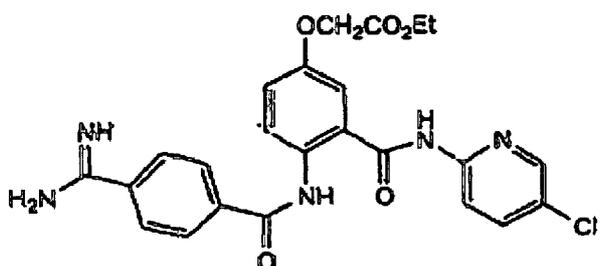

 $C_{25}H_{22}ClN_5O_5$ 

Exakte Masse: 507,13

Mol-Gew.: 507,93

[0235] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{25}H_{22}ClN_5O_5$ : 508,1.

## Beispiel 240

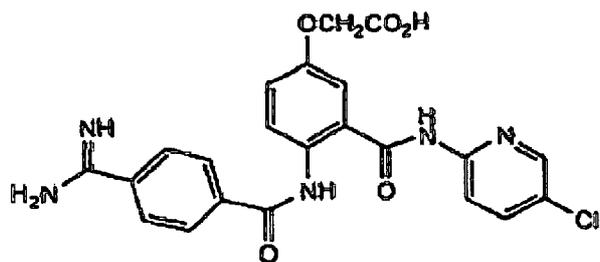

 $C_{24}H_{22}ClN_5O_5$ 

Exakte Masse: 495,13

Mol-Gew.: 495,91

[0236] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{24}H_{22}ClN_5O_5$ : (M + H)<sup>+</sup>: 496,1.

## Beispiel 241

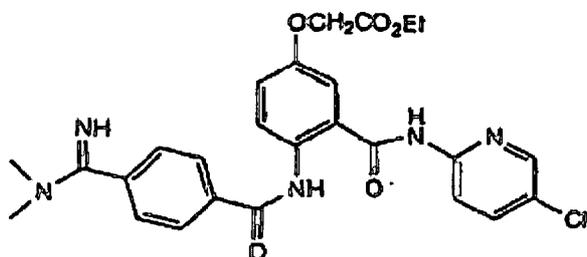

 $C_{22}H_{18}ClN_5O_5$ 

Exakte Masse: 467,10

Mol-Gew.: 467,86

[0237] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{22}H_{18}ClN_5O_5$ : (M + H)<sup>+</sup>: 468,1.

## Beispiel 242

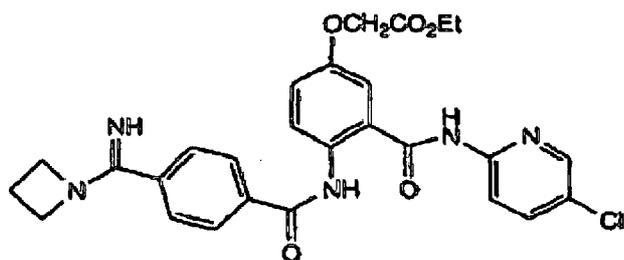


Exakte Masse: 523,16

Mol-Gew.: 523,97

[0238] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{26}H_{26}ClN_5O_5$ : (M + H)<sup>+</sup>: 524,2.

## Beispiel 243

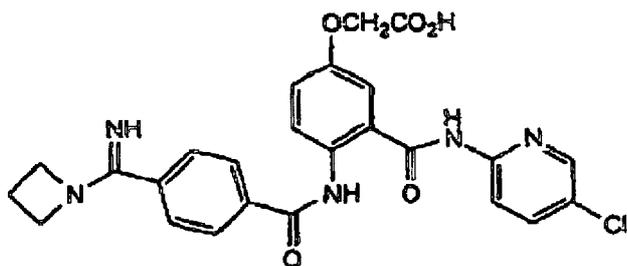

 $C_{27}H_{26}ClN_5O_5$ 

Exakte Masse: 535,16

Mol-Gew.: 535,98

[0239] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{27}H_{26}ClN_5O_5$ : (M + H)<sup>+</sup>: 536,1.

## Beispiel 244



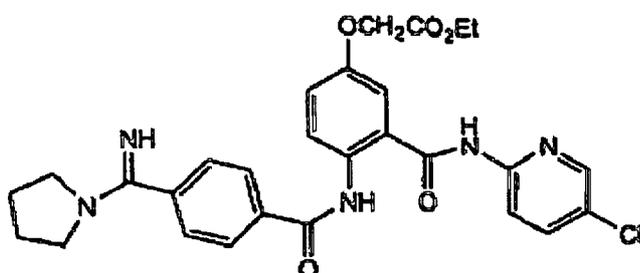
$$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 507,13

Mol-Gew.: 507,93

[0240] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_5$ :  $(M + H)^+$ : 508,1.

## Beispiel 245



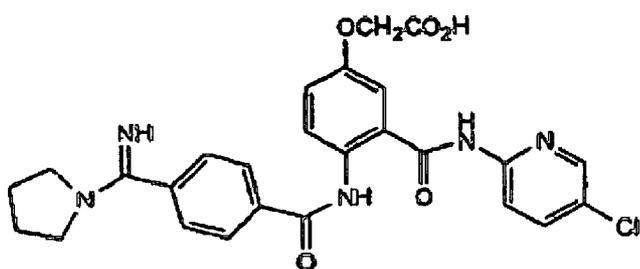
$$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 549,18

Mol-Gew.: 550,01

[0241] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_5$ :  $(M + H)^+$ : 550,2.

## Beispiel 246



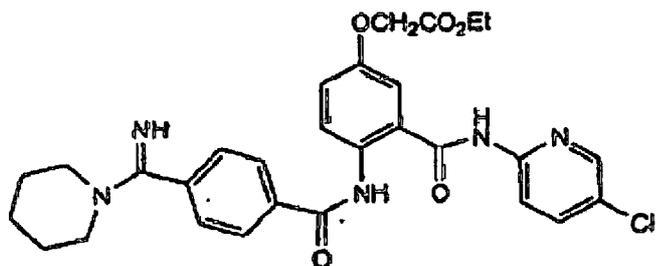
$$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 521,15

Mol-Gew.: 521,95

[0242] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_5$ :  $(M + H)^+$ : 522,1.

## Beispiel 247

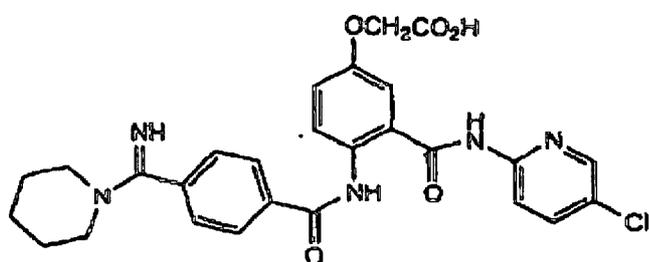

 $C_{29}H_{30}ClN_5O_5$ 

Exakte Masse: 563,19

Mol-Gew.: 564,03

[0243] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{29}H_{30}ClN_5O_5$ :  $(M + H)^+$ : 564,2.

## Beispiel 248

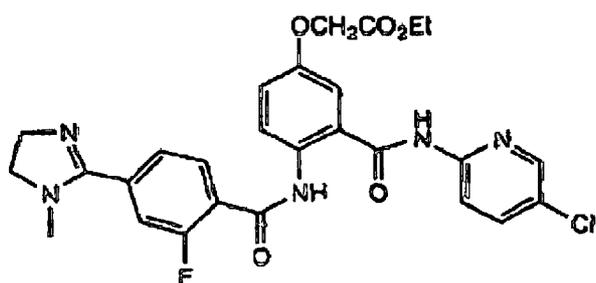

 $C_{27}H_{26}ClN_5O_5$ 

Exakte Masse: 535,16

Mol-Gew.: 535,98

[0244] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{27}H_{26}ClN_5O_5$ :  $(M + H)^+$ : 536,1.

## Beispiel 249

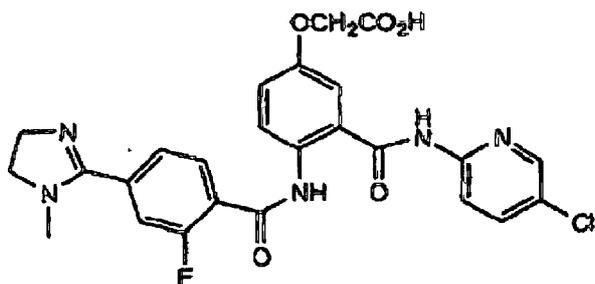

 $C_{27}H_{25}ClFN_5O_5$ 

Exakte Masse: 553,15

Mol-Gew.: 553,97

[0245] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $C_{27}H_{25}ClFN_5O_5$ :  $(M + H)^+$ : 554,2.

## Beispiel 250



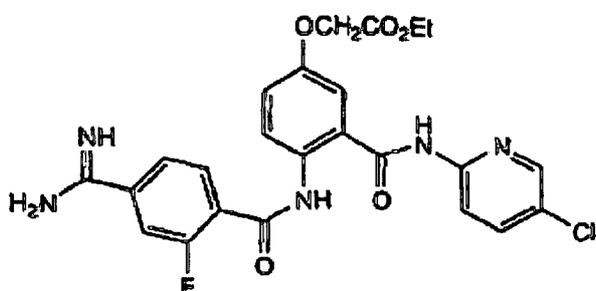
$$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 525,12

Mol-Gew.: 525,92

[0246] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 526,1.

## Beispiel 251



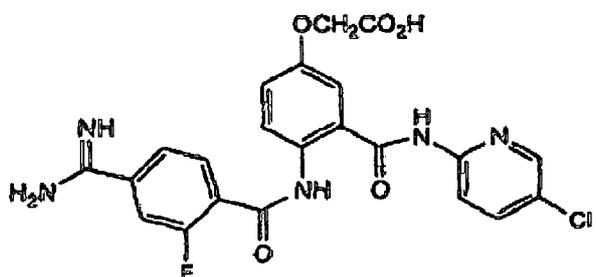
$$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 513,12

Mol-Gew.: 513,91

[0247] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 514,1.

## Beispiel 252



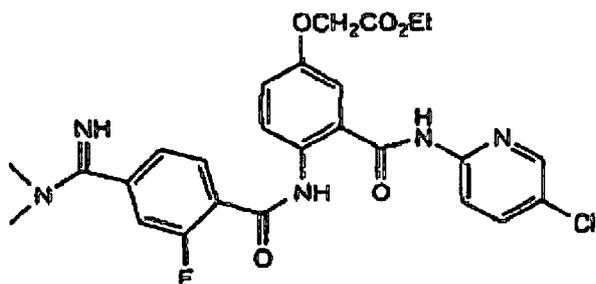
$$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 485,09

Mol-Gew.: 485,85

[0248] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 486.

## Beispiel 253



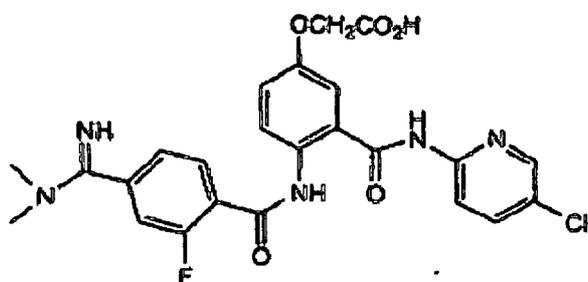
$$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 541,15

Mol-Gew.: 541,96

[0249] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 542,1.

## Beispiel 254



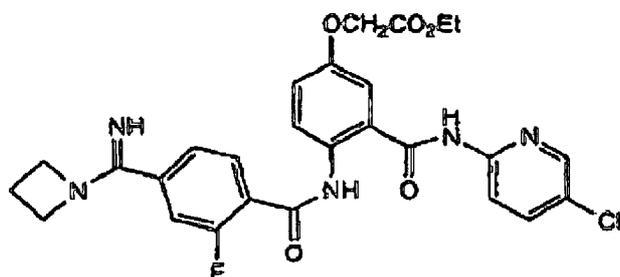
$$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 513,12

Mol-Gew.: 513,91

[0250] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 514,1.

## Beispiel 255



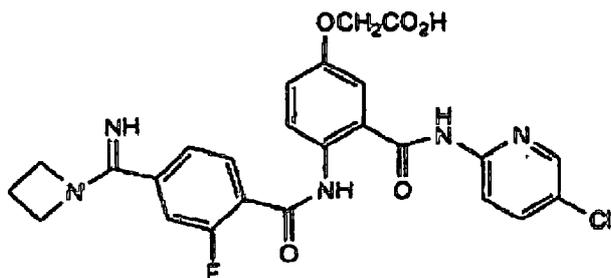
$$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 553,15

Mol-Gew.: 553,97

[0251] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 554,1.

## Beispiel 256



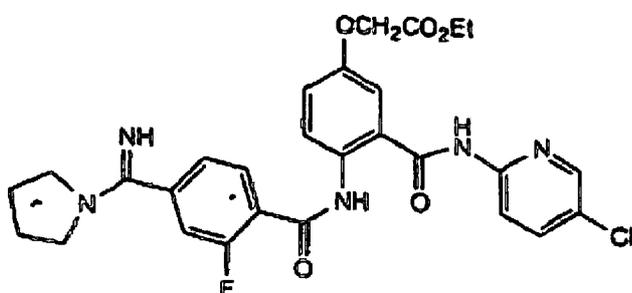
$$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 525,12

Mol-Gew.: 525,92

[0252] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 526,1.

## Beispiel 257



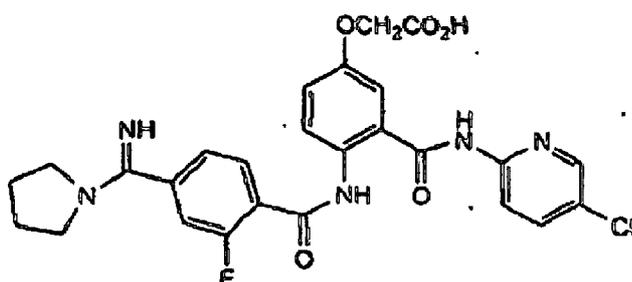
$$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 567,17

Mol-Gew.: 568,00

[0253] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 568,1.

## Beispiel 258



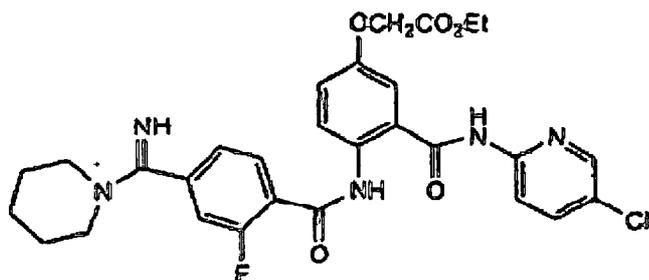
$$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 539,14

Mol-Gew.: 539,94

[0254] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 540,1.

## Beispiel 259



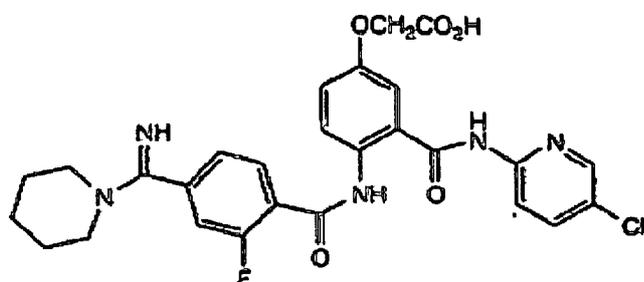
$$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

Exakte Masse: 581,18

Mol-Gew.: 582,02

[0255] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 582,2.

## Beispiel 260



$$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$$

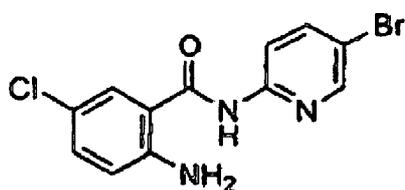
Exakte Masse: 553,15

Mol-Gew.: 553,97

[0256] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. MS gefunden für  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5$ :  $(\text{M} + \text{H})^+$ : 554,1.

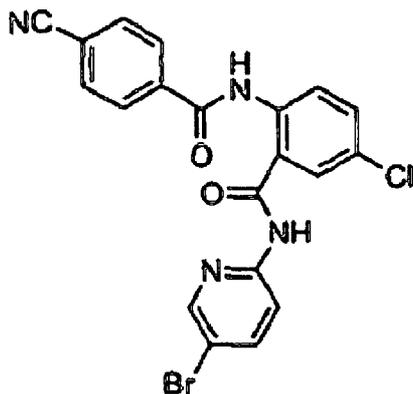
## Beispiel 261

## Schritt 1:



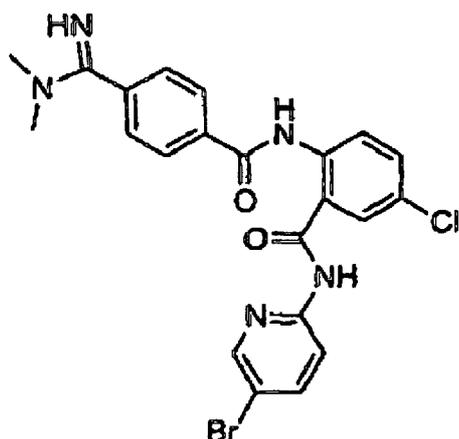
[0257] Zu einer Lösung von 2-Amino-5-brompyridin (882 mg, 5,1 mMol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde 0,5M Kaliumbis(trimethylsilyl)amid in Toluol (20 ml, 10,1 mMol) tropfenweise bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben. Nachdem es für weitere 0,5 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt wurde, wurde das Gemisch zu 5-Chlorisatonsäureanhydrid (1 g, 5,1 mMol) bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben. Das Gemisch wurde allmählich auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Konzentration wurde das Rohprodukt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen und durch Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, um (2-Amino-5-bromphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid als gelben Feststoff (1,54 g, 92%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClN}_3\text{O}$   $\text{M}^+ = 327$ ,  $(\text{M} + 2)^+ = 329$ .

Schritt 2:



**[0258]** Zu einer Lösung der Verbindung von (2-Amino-5-bromphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid (1,33 g, 4,07 mMol) in Dichlormethan (10 ml) wurde 4-Cyanobenzoylchlorid (808 mg, 4,88 mMol) und Pyridin (1 ml, 12,21 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit einer geringen Menge an Dichlormethan gewaschen, um N-{4-Chlor-2-[N-(5-brom(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid als gelben Feststoff (1,36 g, 73%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{20}H_{12}BrClN_4O_2$   $M^+ = 455$ ,  $(M + 2)^+ = 457$ .

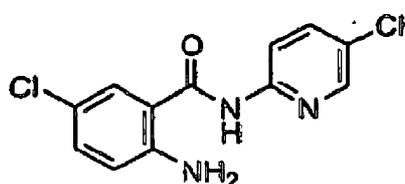
Schritt 3:



**[0259]** Eine Lösung der Verbindung von N-{4-Chlor-2-[N-(5-brom(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(4-cyanophenyl)carboxamid (1,36 g, 3 mol) in wasserfreiem Pyridin (20 ml) und Triethylamin (2 ml) wurde mit Wasserstoff-sulfidgas bei 0°C gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Aceton (20 ml) gelöst und Jodmethan (1,87 ml, 30 mMol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (20 ml) gelöst und eine Lösung von 2M Dimethylamin (in THF) (15 ml, 30 mMol) und Essigsäure (10 ml) in wasserfreiem Methanol (5 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um das Ziel als weißen Feststoff (750 mg, 50%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{22}H_{19}BrClN_5O_2$   $M^+ = 500$ ,  $(M + 2)^+ = 502$ .

Beispiel 262

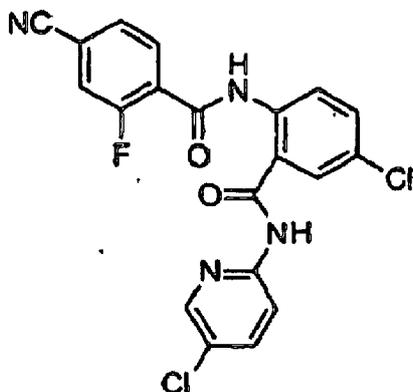
Schritt 1:



**[0260]** Zu einer Lösung von 2-Amino-5-chlorpyridin (787 mg, 6,1 mMol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde 0,5M

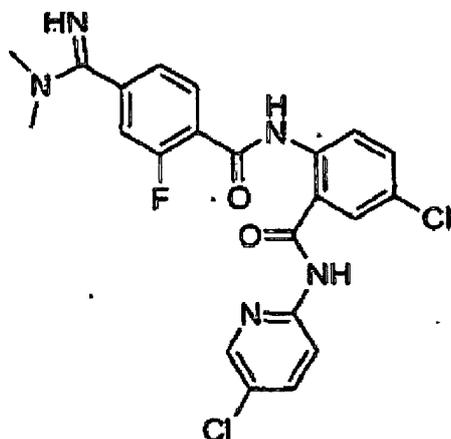
Kaliumbis(trimethylsilyl)amid in Toluol (20 ml, 10,1 mMol) tropfenweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Nachdem es für weitere 0,5 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt wurde, wurde das Gemisch zu 5-Chlorisatonsäureanhydrid (1 g, 5,1 mMol) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Das Gemisch wurde allmählich auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Konzentration wurde das Rohprodukt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen und durch Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, um (2-Amino-5-chlorphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid als gelben Feststoff (1,39 g, 99%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$   $M^+ = 282$ ,  $(M + 2)^+ = 284$ .

Schritt 2:



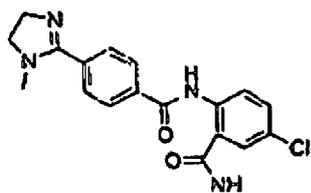
**[0261]** Eine Lösung von 2-Fluor-4-cyanobenzoesäure (1 g, 6,06 mMol) in Thionylchlorid (5 ml) wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in Dichlormethan (5 ml) gelöst. Und eine Lösung der Verbindung von (2-Amino-5-chlorphenyl)-N-(5-chlor(2-pyridyl))carboxamid (1,2 g, 4,25 mMol) in Dichlormethan (10 ml) und Pyridin (1,47 ml, 18,18 mMol) wurden zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit einer geringen Menge an Dichlormethan gewaschen, um N-{4-Chlor-2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(2-fluor-4-cyanophenyl)carboxamid (2,03 g, 78%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$   $M^+ = 429$ ,  $(M + 2)^+ = 431$ .

Schritt 3:



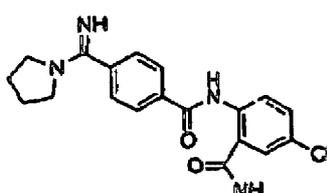
**[0262]** Eine Lösung der Verbindung von N-{4-Chlor-2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl]phenyl}(2-fluor-4-cyanophenyl)carboxamid (3 g, 7 mMol) in wasserfreiem Pyridin (40 ml) und Triethylamin (4 ml) wurde mit Wasserstoffsulfidgas bei  $0^{\circ}\text{C}$  gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Aceton (60 ml) gelöst und Jodmethan (4,36 ml, 70 mMol) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (50 ml) gelöst und eine Lösung von 2M Dimethylamin (in THF) (35 ml, 70 mMol) und Essigsäure (30 ml) in wasserfreiem Methanol (15 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um das Ziel als weißen Feststoff (1,7 g, 50%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2$   $M^+ = 474$ ,  $(M + 2)^+ = 476$ .

[0263] Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich hergestellt.



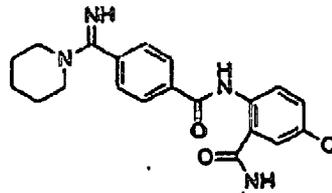
Beispiel 263

$M^+ = 512$   
 $(M+2)^+ = 514$   
 $C_{23}H_{19}BrClN_5O_2$



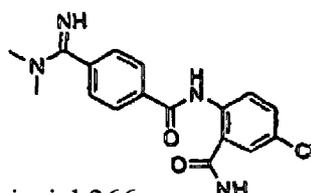
Beispiel 264

$M^+ = 528$   
 $(M+2)^+ = 528$   
 $C_{24}H_{21}BrClN_5O_2$



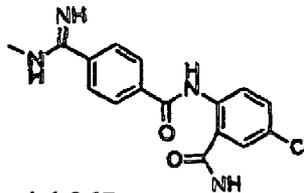
Beispiel 265

$M^+ = 540$   
 $(M+2)^+ = 542$   
 $C_{25}H_{23}BrClN_5O_2$



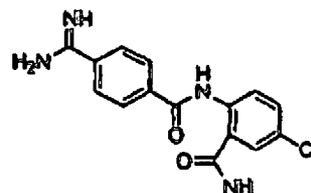
Beispiel 266

$M^+ = 500$   
 $(M+2)^+ = 502$   
 $C_{22}H_{19}BrClN_5O_2$



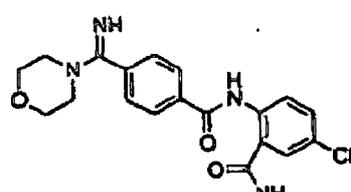
Beispiel 267

$M^+ = 486$   
 $(M+2)^+ = 488$   
 $C_{21}H_{17}BrClN_5O_2$



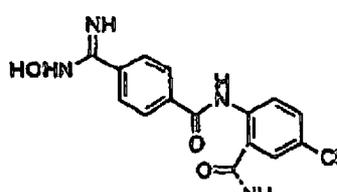
Beispiel 268

$M^+ = 472$   
 $(M+2)^+ = 474$   
 $C_{20}H_{15}BrClN_5O_2$



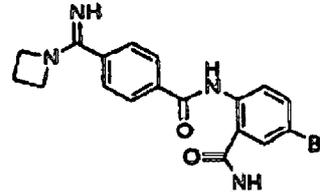
Beispiel 269

$M^+ = 542$   
 $(M+2)^+ = 544$   
 $C_{24}H_{21}BrClN_5O_2$



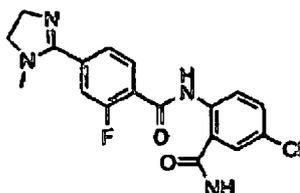
Beispiel 270

$M^+ = 488$   
 $(M+2)^+ = 490$   
 $C_{20}H_{16}BrClN_5O_3$



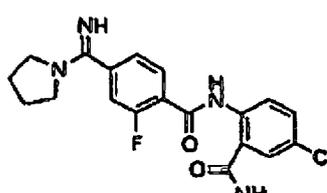
Beispiel 271

$M^+ = 512$   
 $(M+2)^+ = 514$   
 $C_{23}H_{19}BrClN_5O_2$



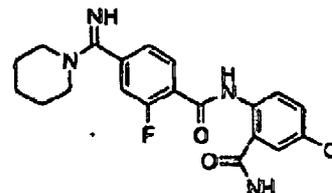
Beispiel 272

$M^+ = 486$   
 $(M+2)^+ = 488$   
 $C_{23}H_{18}Cl_2FN_5O_2$



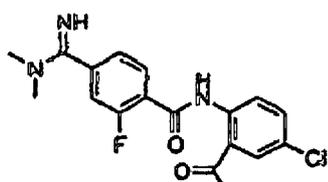
Beispiel 273

$M^+ = 500$   
 $(M+2)^+ = 502$   
 $C_{24}H_{20}Cl_2FN_5O_2$



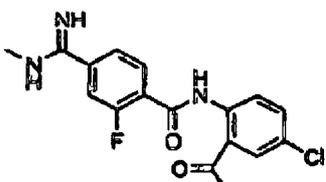
Beispiel 274

$M^+ = 514$   
 $(M+2)^+ = 516$   
 $C_{25}H_{22}Cl_2FN_5O_2$



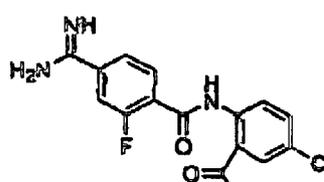
Beispiel 275

$M^+ = 474$   
 $(M+2)^+ = 476$  Cl  
 $C_{22}H_{16}Cl_2FN_5O_2$



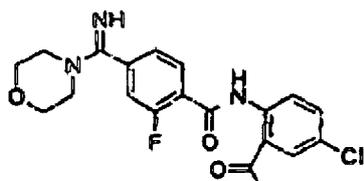
Beispiel 276

$M^+ = 460$   
 $(M+2)^+ = 462$  Cl  
 $C_{21}H_{16}Cl_2FN_5O_2$



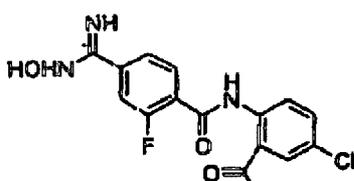
Beispiel 277

$M^+ = 446$   
 $(M+2)^+ = 448$  Cl  
 $C_{20}H_{14}Cl_2FN_5O_2$



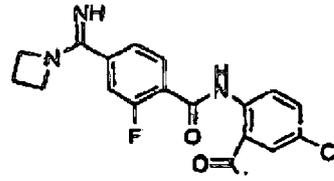
Beispiel 278

$M^+ = 516$   
 $(M+2)^+ = 518$  Cl  
 $C_{24}H_{20}Cl_2FN_5O_3$



Beispiel 279

$M^+ = 462$   
 $(M+2)^+ = 464$  Cl  
 $C_{20}H_{14}Cl_2FN_5O_3$

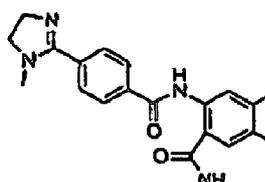


Beispiel 280

$M^+ = 466$   
 $(M+2)^+ = 468$  Cl  
 $C_{23}H_{18}Cl_2FN_5O_2$

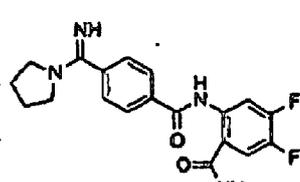
Beispiele 281–287

[0264] Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich hergestellt.



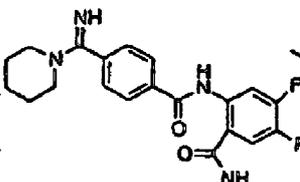
Beispiel 281

MS (M+H): 470



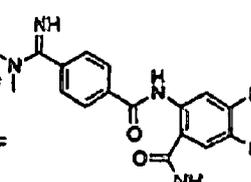
Beispiel 282

MS (M+H): 484



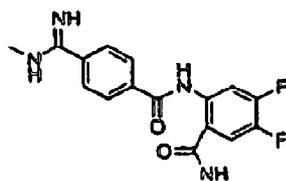
Beispiel 283

MS (M+H): 496



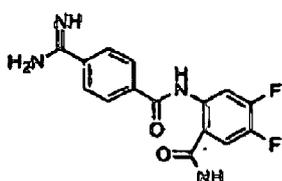
Beispiel 284

MS (M+H): 458



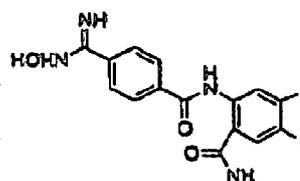
Beispiel 285

MS (M+H): 444



Beispiel 286

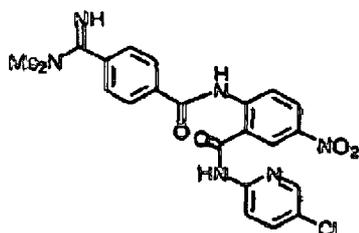
MS (M+H): 430



Beispiel 287

MS (M+H): 446

Beispiel 288

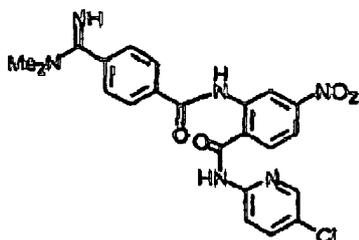


Schritt 1: Eine Lösung von 2-Amino-5-nitrobenzoesäuremethylester (1 Äquiv.) und 4-Cyanobenzoessäure (1 Äquiv.) in Pyridin wurde mit  $\text{POCl}_3$  (1,1 Äquiv.) für 1 h behandelt. Das resultierende Gemisch wurde durch langsame Zugabe von Wasser abgeschreckt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und Flashchromatographie unterzogen, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

Schritt 2: Eine Lösung von 2-Amino-5-brompyridin (45 mg, 4,0 Äquiv.) in 5 ml Methylenchlorid, behandelt mit  $\text{AlMe}_3$  (2M in Hexan, 0,65 ml, 20 Äquiv.) für 30 min., wurde zu der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung (0,064 mMol, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wässrigen Kaliumnatriumtartrat abgeschreckt. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und durch Säulenchromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

Schritt 3: Das in Schritt 2 erhaltene Produkt wurde Standard-Pinner-Bedingungen unterzogen, um die Titelverbindung nach HPLC (C18-Umkehrphase, eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ ) zu ergeben. MS ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 467.

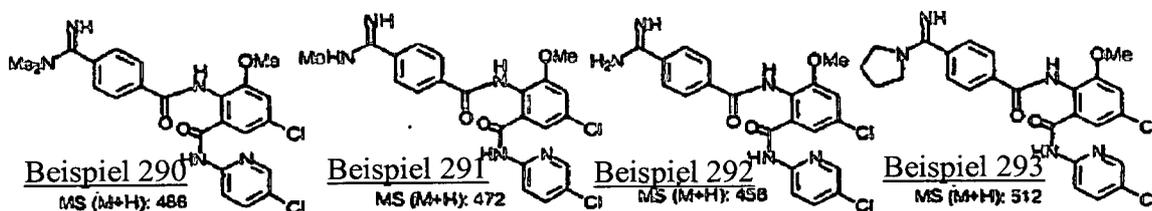
## Beispiel 289

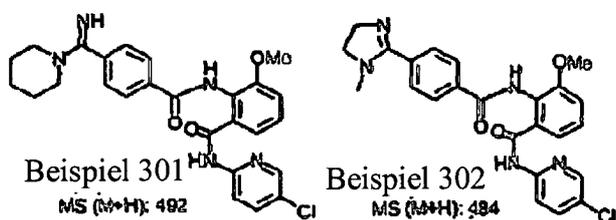
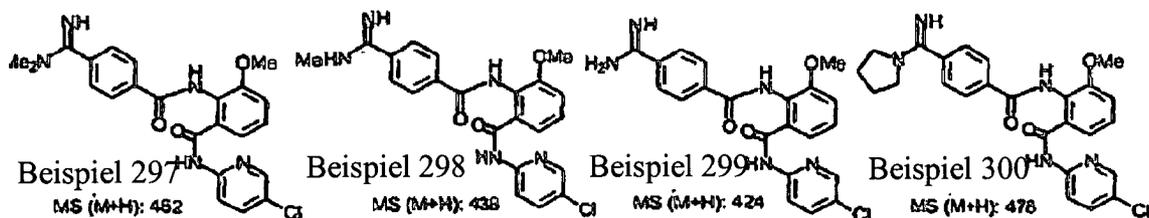
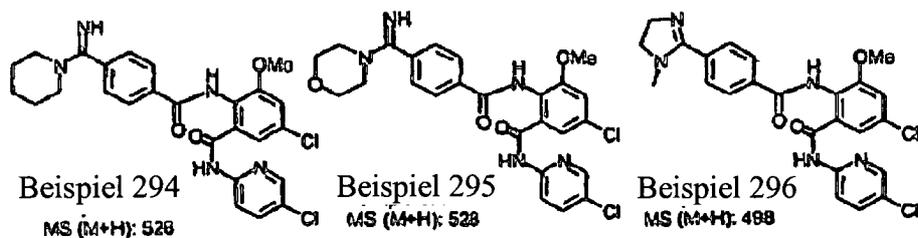


[0265] Diese Verbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt. MS ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 467.

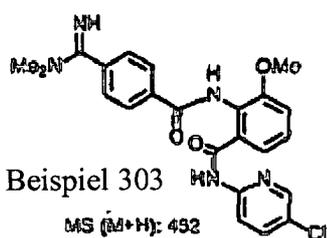
## Beispiel 290–302

[0266] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



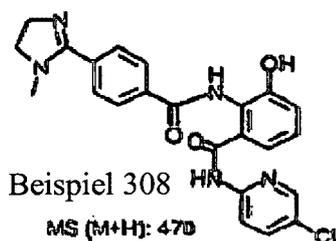
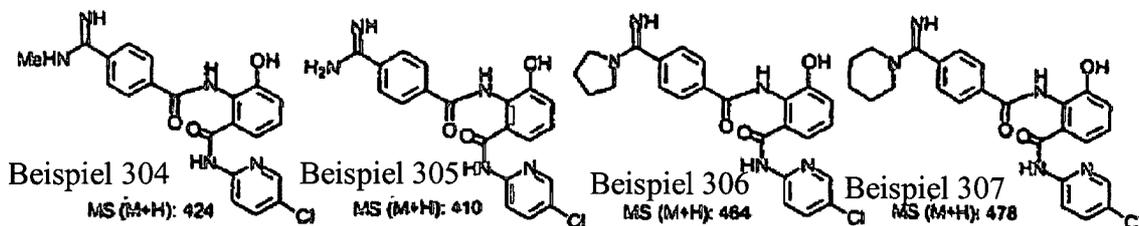


Beispiel 303



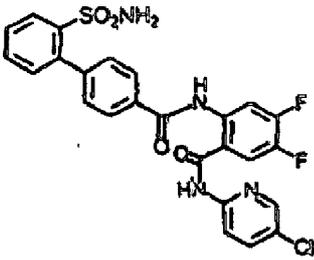
[0267] Beispiel 297 (1 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit  $\text{BBr}_3$  (4 Äquiv.) über Nacht behandelt, mit Eiswasser abgeschreckt. HPLC (C18-Umkehrphase, eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ ) ergab die Titelverbindung. MS (M + H)<sup>+</sup>: 438.

Beispiel 304-308



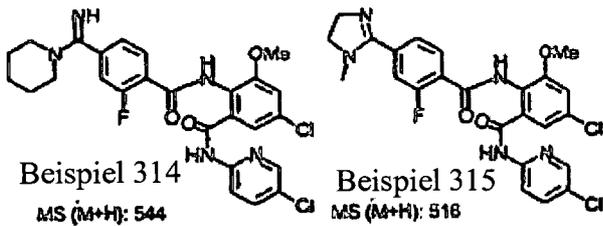
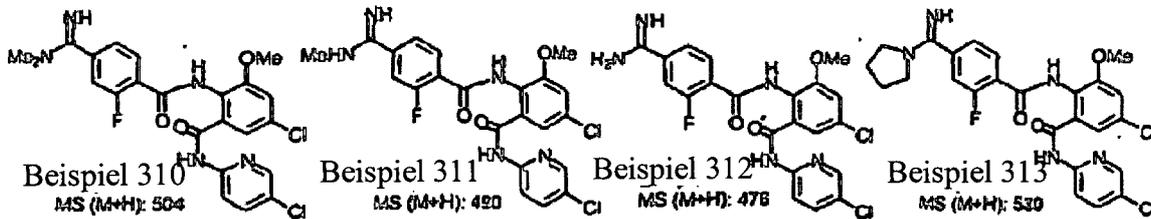
## Beispiel 309

[0268] Diese Verbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt. MS (M + H)<sup>+</sup>: 543.

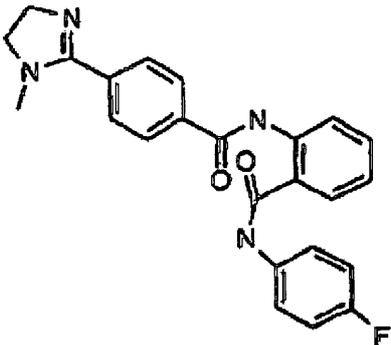


## Beispiel 310–315

[0269] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.

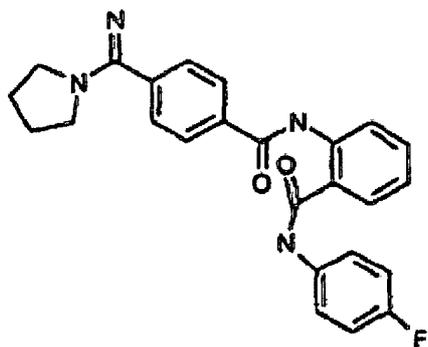


## Beispiel 316



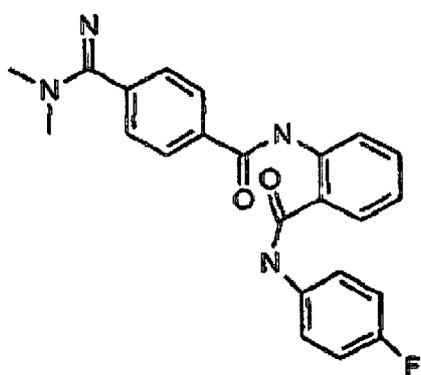
[0270] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. ES-MS 417 (M + 1).

## Beispiel 317



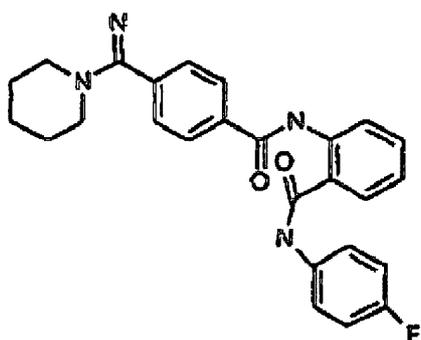
[0271] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. ES-MS 431 (M + 1).

## Beispiel 318



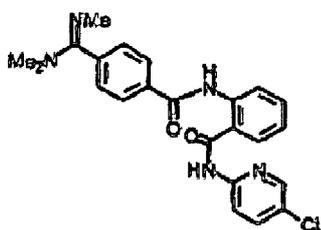
[0272] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. ES-MS 404 (M + 1).

## Beispiel 319



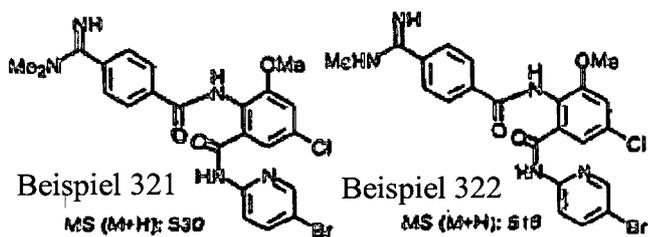
[0273] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. ES-MS 445 (M + 1).

## Beispiel 320

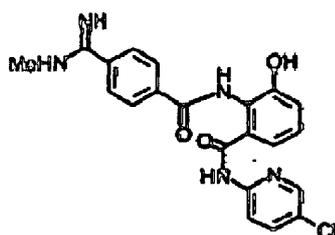


[0274] Beispiel 53 (15 mg) wurde in Pyridin in Gegenwart von 0,1 ml Mel über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde durch HPLC gereinigt, um Beispiel 403 zu ergeben. MS (M + H): 436.

## Beispiele 321-322



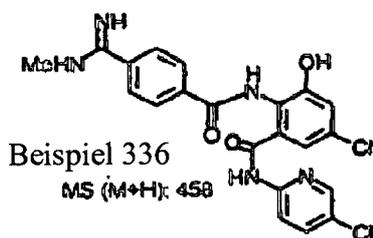
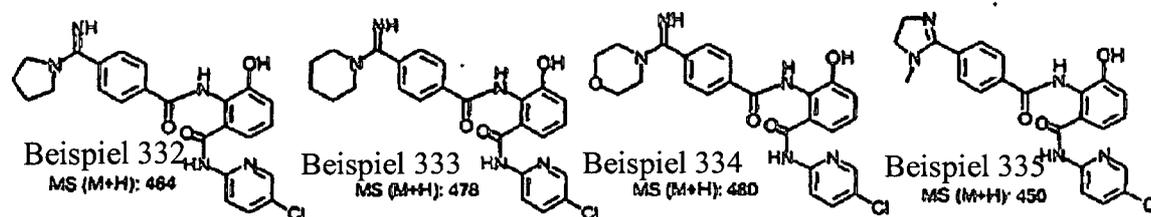
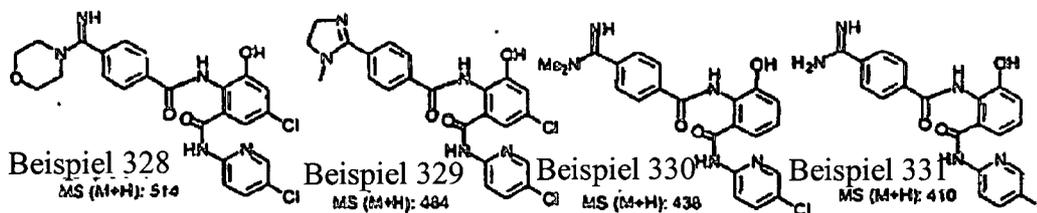
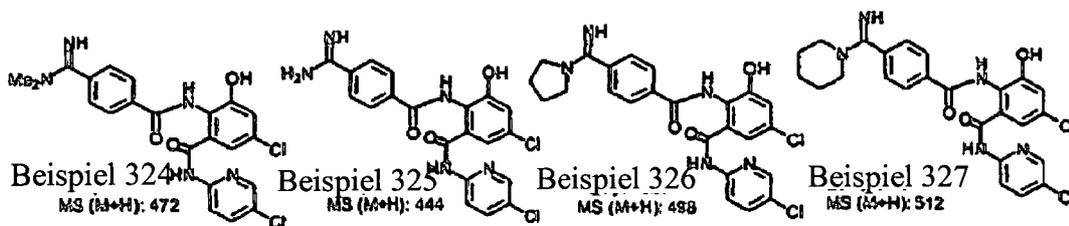
## Beispiel 323



[0275] Die Verbindung 304 (20 mg) wurde in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und wurde mit 2 ml  $\text{BBr}_3$  (1N in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) über Nacht behandelt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt und Umkehrphasen-HPLC ergab das gewünschte Produkt. ES-MS 424 (M + H).

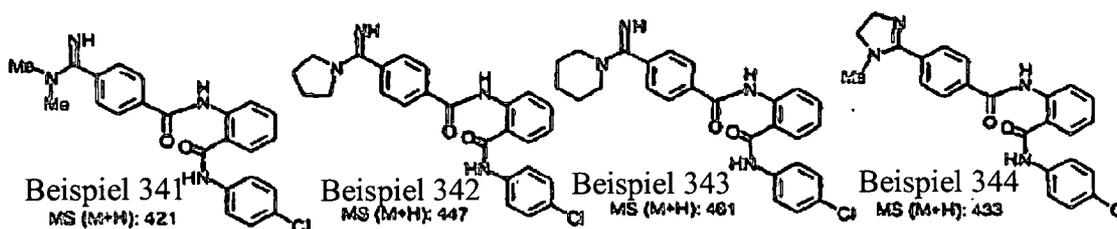
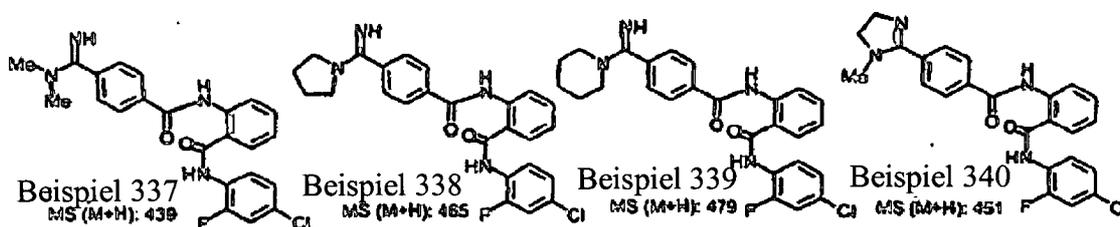
## Beispiel 324–336

[0276] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



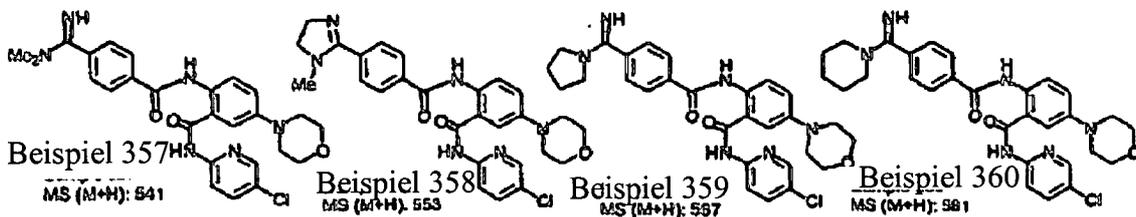
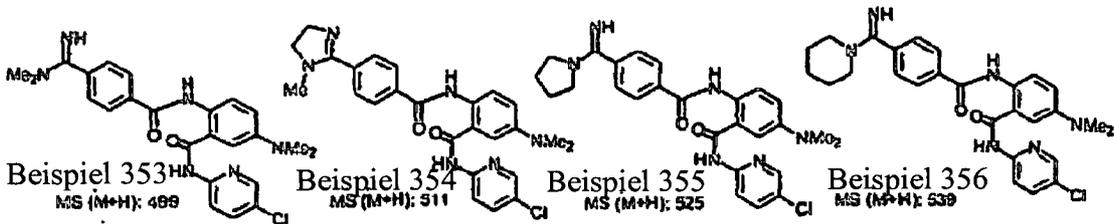
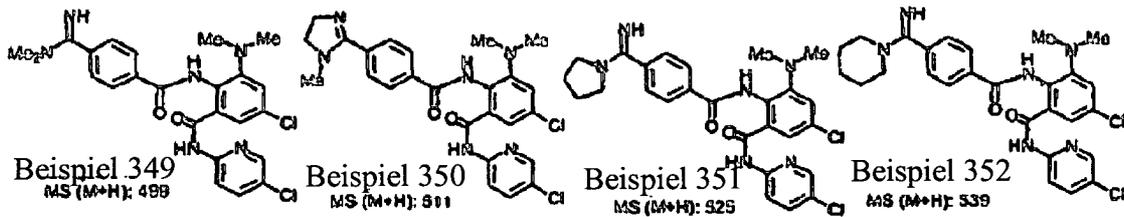
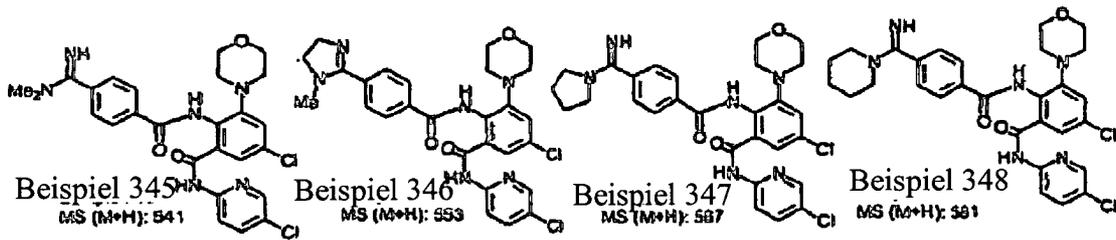
Beispiel 337-344

[0277] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



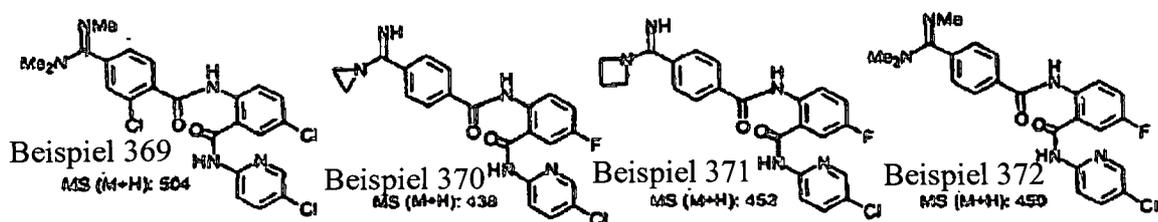
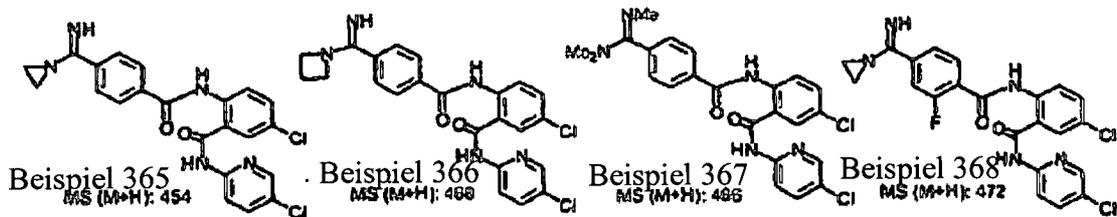
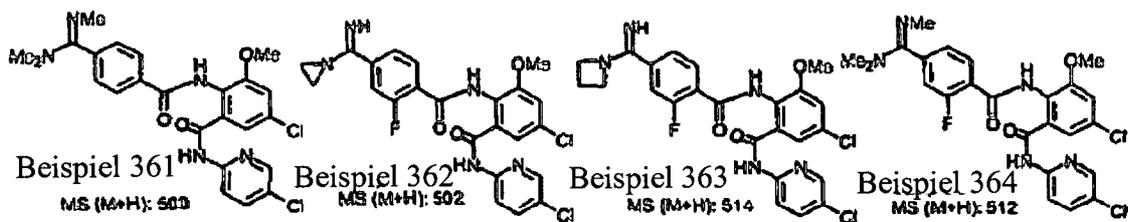
## Beispiel 345–360

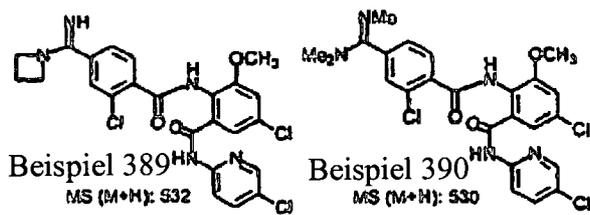
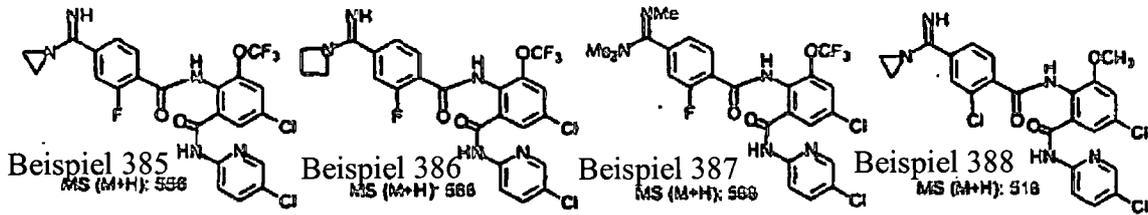
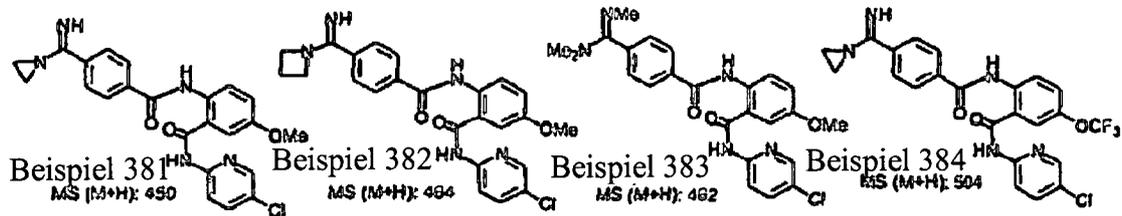
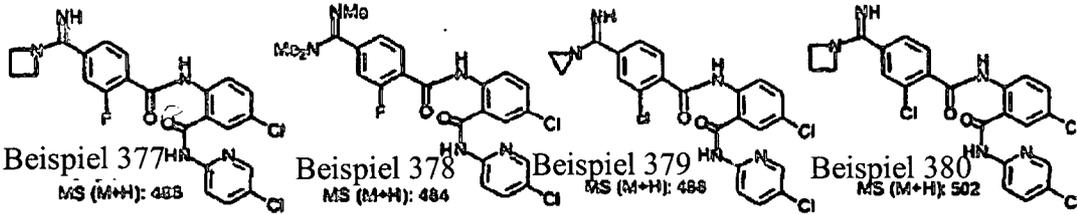
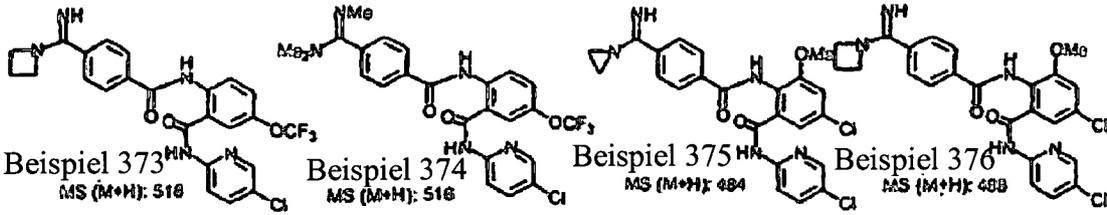
[0278] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



## Beispiel 361–390

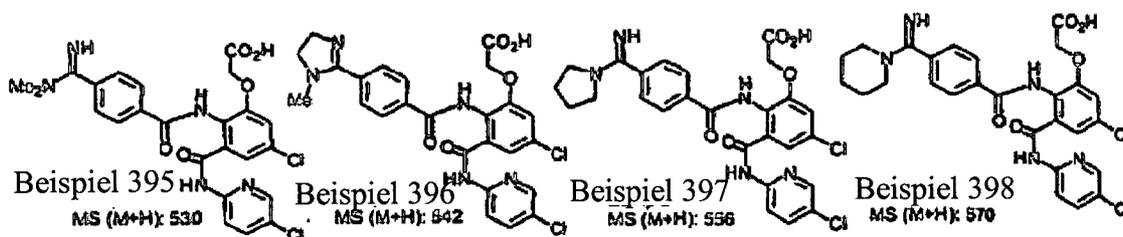
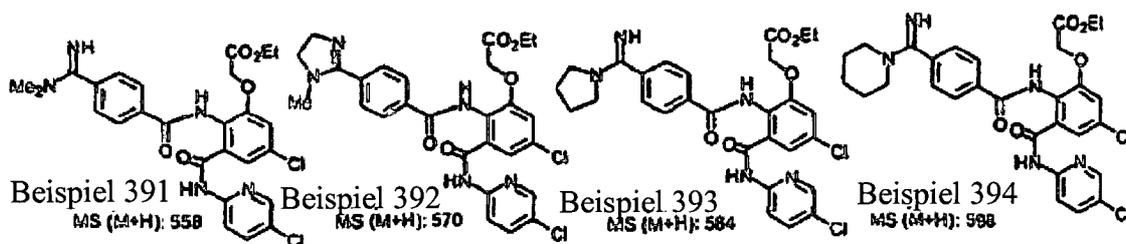
[0279] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



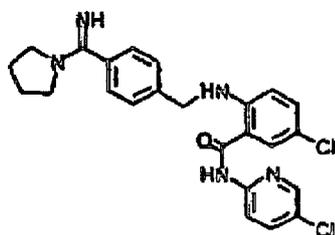


Beispiel 391–398

[0280] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



Beispiel 399

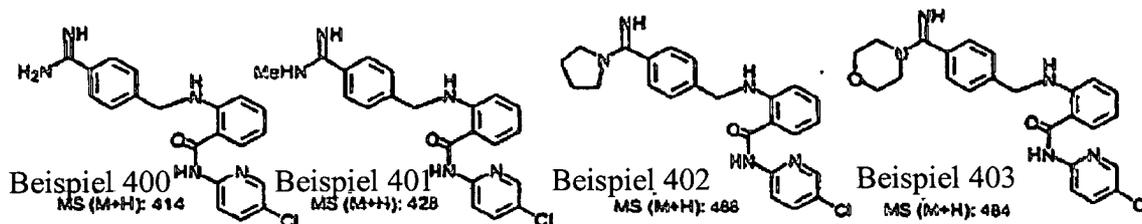


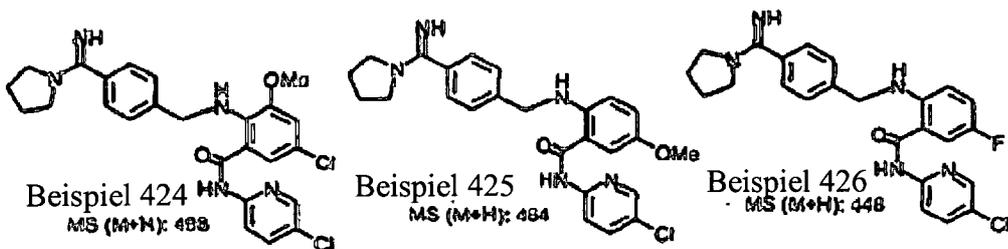
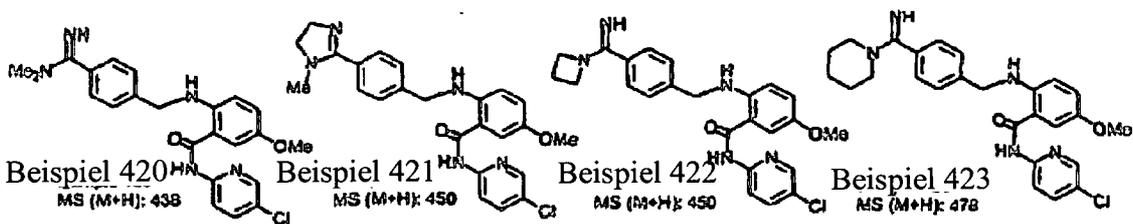
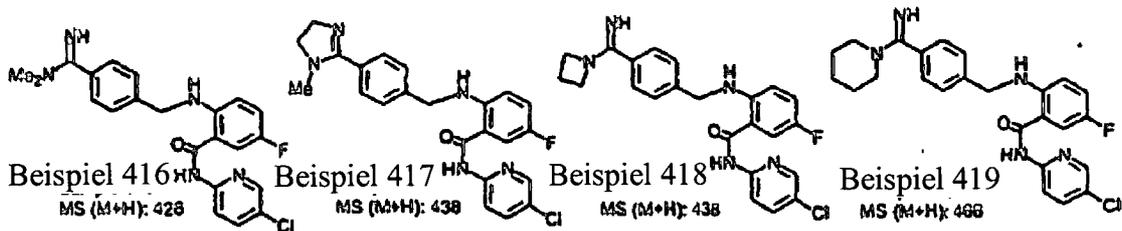
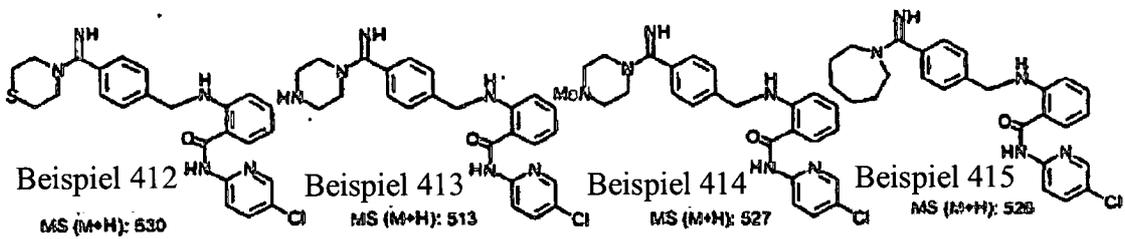
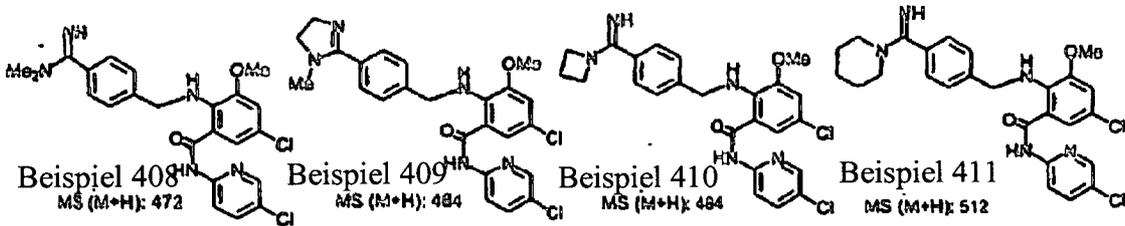
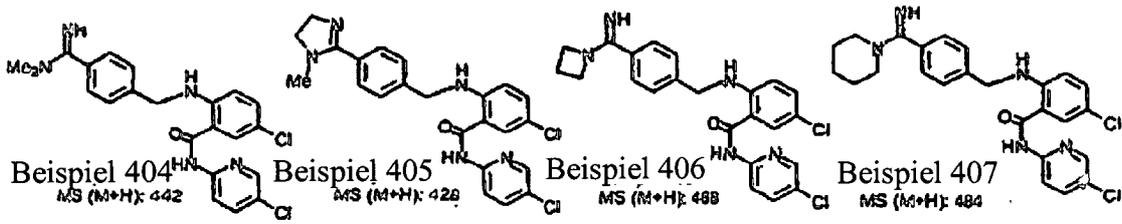
Schritt 1: Ein Gemisch von 4-Cyanobenzaldehyd (1 Äquiv.), 4-Chlor-2-(5-chlor-2-pyridinyl)amino-carboxylanilin (1 Äquiv.) und Eisessig (10 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei Raumtemperatur für 30 min. gerührt.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3 Äquiv.) wurde auf einmal zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt und die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Säulentrennung über Kieselgel ergab das gewünschte Produkt.

Schritt 2: Eine Lösung der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung (15 mg) in wasserfreiem Pyridin (10 ml) und Triethylamin (2 ml) wurde mit Wasserstoffsulfidgas bei  $0^\circ\text{C}$  gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Aceton (10 ml) gelöst und Jodmethan (1 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (5 ml) gelöst und eine Lösung von Pyrrolidin (0,5 ml) und Essigsäure (0,5 ml) in wasserfreiem Methanol (5 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 15 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um das Ziel zu ergeben. MS (M + H) 468.

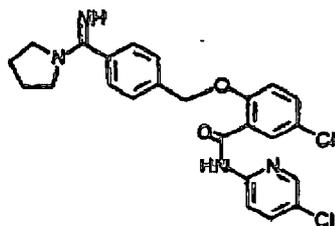
Beispiele 400–426

[0281] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.





## Beispiel 427



Schritt 1: Ein Gemisch von 4-Cyanobenzylbromid (1 Äquiv.), 2-Hydroxybenzoesäuremethylester (1 Äquiv.) und Cäsiumcarbonat (10 Äquiv.) in DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde dann mit EtOAc verdünnt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um das Produkt zu ergeben.

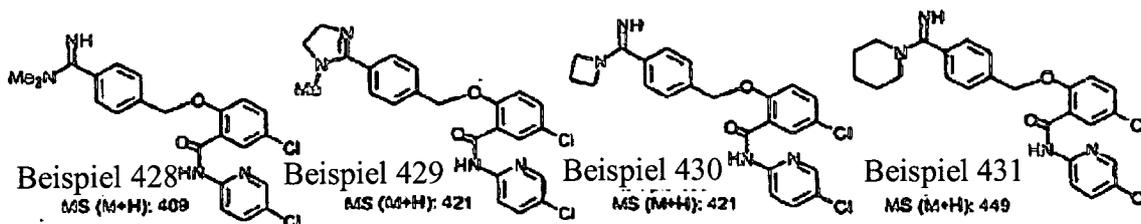
Schritt 2: Eine Lösung der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung (1 Äquiv.) in MeOH wurde mit 1N LiOH (2,2 Äquiv.) für 1 h behandelt. Nach Entfernung von Methanol und Ansäuern mit 1N HCl auf pH ~ 1 wurde das Gemisch mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um das Produkt zu ergeben.

Schritt 3: Eine Lösung der in Schritt 2 erhaltenen Verbindung (1 Äquiv.) in Dichlormethan wurde mit Oxalylchlorid (3 Äquiv.) und 2 Tropfen DMF bei Raumtemperatur für 3 h behandelt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in Methylenechlorid erneut gelöst. Zur Lösung wurde 2-Amino-5-chlorpyridin (1 Äquiv.) und Pyridin (5 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um das Produkt zu ergeben.

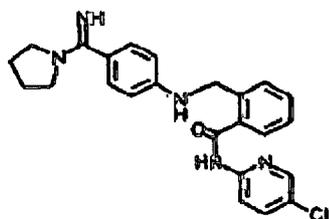
Schritt 4: Eine Lösung der in Schritt 3 erhaltenen Verbindung (15 mg) in wasserfreiem Pyridin (10 ml) und Triethylamin (2 ml) wurde mit Wasserstoffsulfidgas bei 0°C gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Aceton (10 ml) gelöst und Jodmethan (1 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (5 ml) gelöst und eine Lösung von Pyrrolidin (0,5 ml) und Essigsäure (0,5 ml) in wasserfreiem Methanol (5 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 15 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um das Ziel zu ergeben. MS (M + H) 435.

## Beispiele 428–431

[0282] Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich hergestellt.



## Beispiel 432



Schritt 1: Eine Lösung von 2-Carboxybenzaldehyd (1 Äquiv.) in Dichlormethan wurde mit Oxalylchlorid (3 Äquiv.) und 2 Tropfen DMF bei Raumtemperatur für 3 h behandelt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in Methylenechlorid erneut gelöst. Zur Lösung wurde 2-Amino-5-chlorpyridin (1 Äquiv.) und Pyridin (5 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um das Produkt zu ergeben.

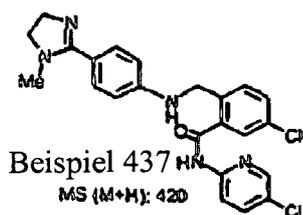
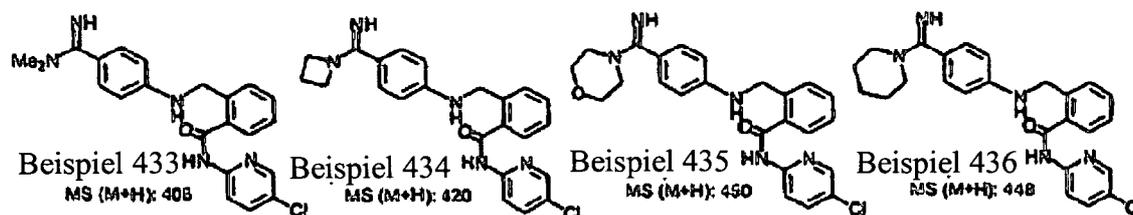
Schritt 2: Ein Gemisch der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung (1 Äquiv.), 4-Cyanoanilin (1 Äquiv.) und Eis-

essig (10 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei Raumtemperatur für 30 min. gerührt.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3 Äquiv.) wurde auf einmal zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt und die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Säulentrennung über Kieselgel ergab das gewünschte Produkt.

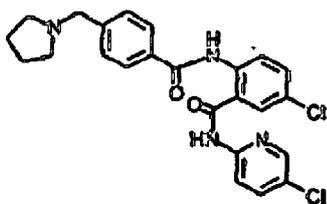
Schritt 3: Eine Lösung der in Schritt 2 erhaltenen Verbindung (15 mg) in wasserfreiem Pyridin (10 ml) und Triethylamin (2 ml) wurde mit Wasserstoffsulfidgas bei  $0^\circ\text{C}$  gesättigt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Aceton (10 ml) gelöst und Jodmethan (1 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol (5 ml) gelöst und eine Lösung von Pyrrolidin (0,5 ml) und Essigsäure (0,5 ml) in wasserfreiem Methanol (5 ml) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde für 15 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Konzentration wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um das Ziel zu ergeben. MS (M + H) 434.

## Beispiele 433–437

[0283] Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich hergestellt.



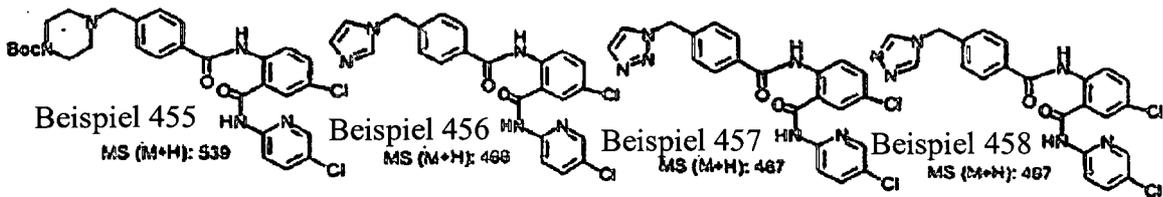
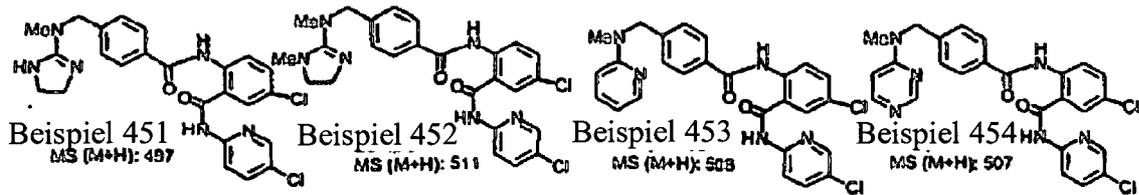
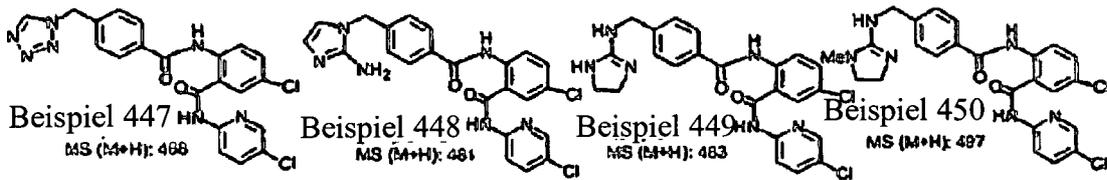
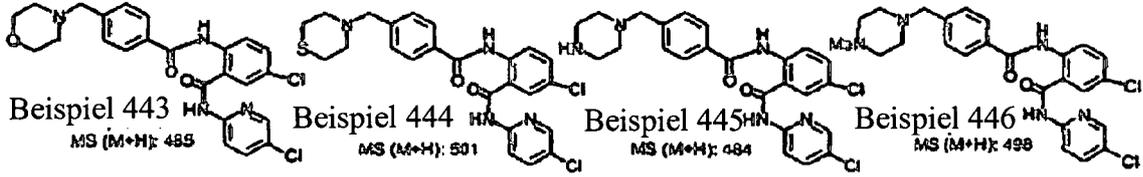
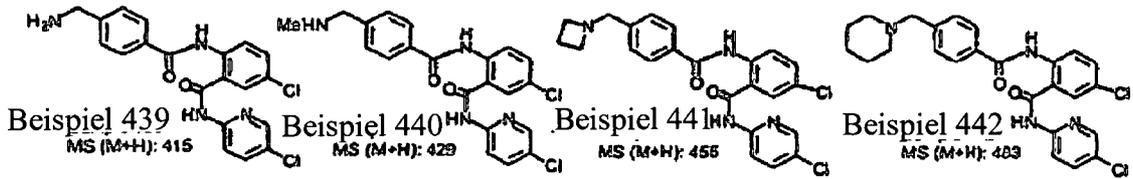
## Beispiel 438



Schritt 1: Ein Gemisch von 4-Chlormethylbenzoylchlorid (1 Äquiv.), 4-Chlor-2-(5-chlor-2-pyridinyl)amino-carbonylanilin (1 Äquiv.) und Pyridin (5 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei Rückfluß für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gewaschen. Säulentrennung über Kieselgel ergab das gewünschte Produkt (~20% Ausbeute). Schritt 2: Eine Lösung der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung (15 mg) in DMF (1 ml) wurde mit Pyrrolidin (1 ml) bei Raumtemperatur über Nacht behandelt. Nach Entfernen des flüchtigen Stoffs wurde der rohe Rückstand durch RP-HPLC gereinigt, um das Ziel zu ergeben. MS (M + H) 469.

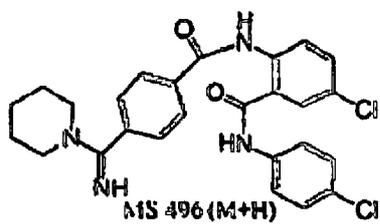
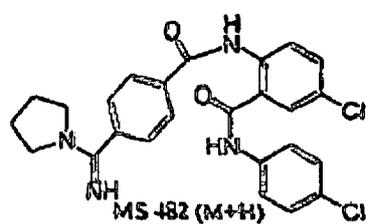
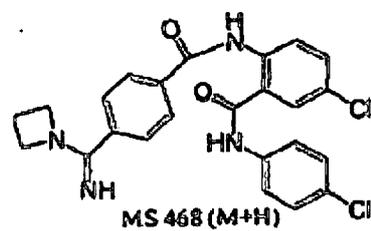
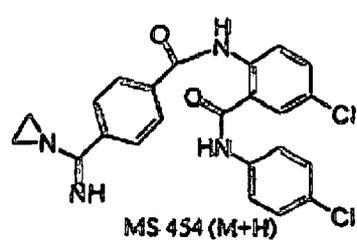
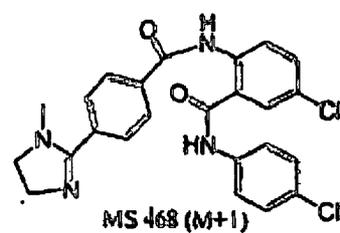
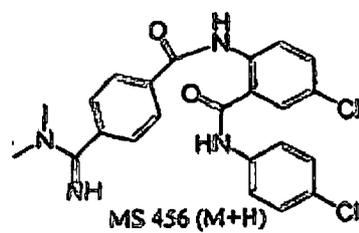
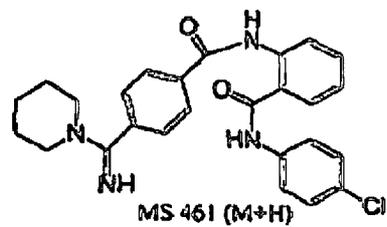
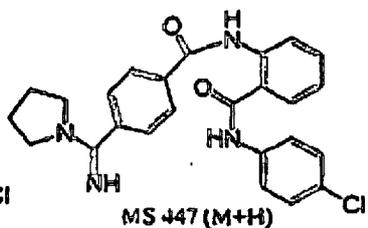
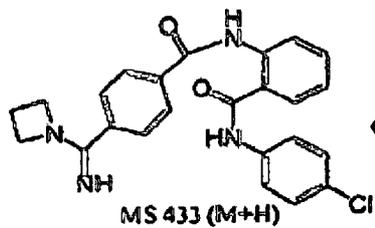
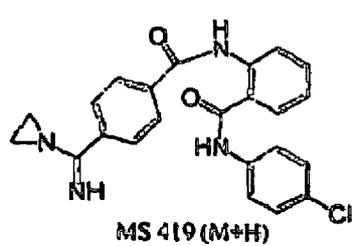
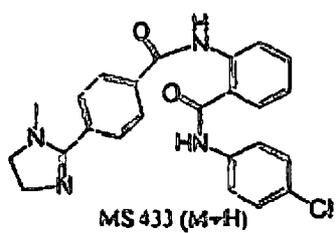
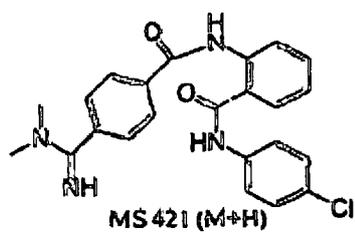
## Beispiele 439–458

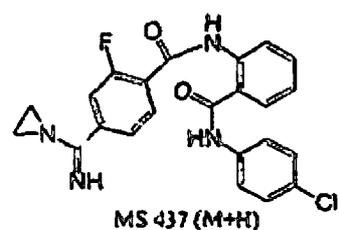
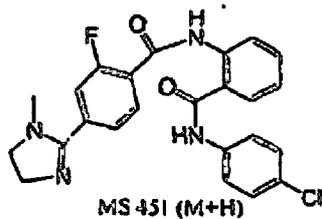
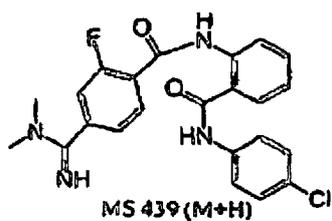
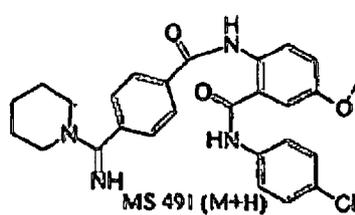
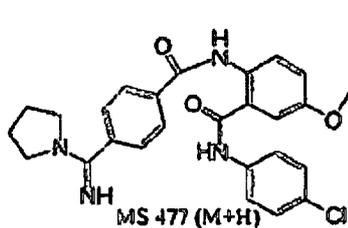
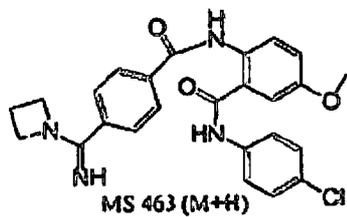
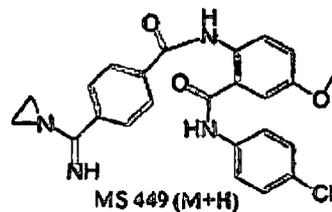
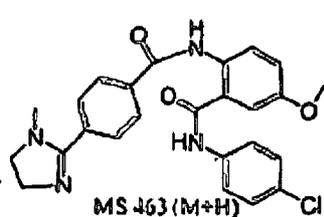
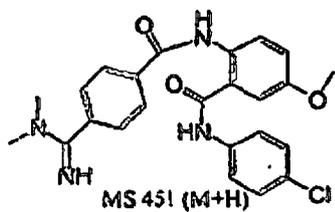
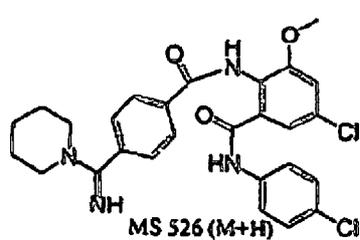
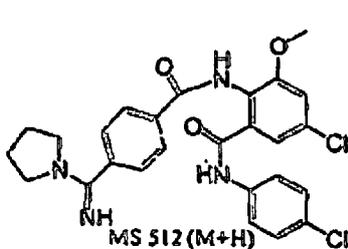
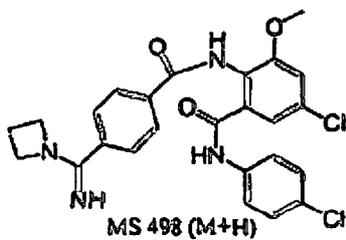
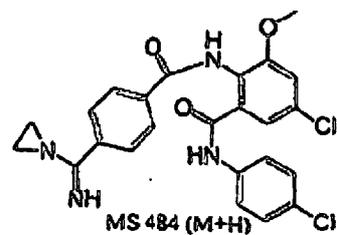
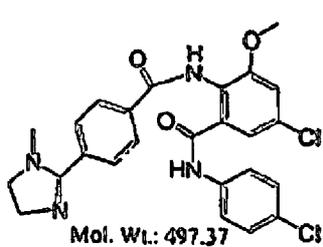
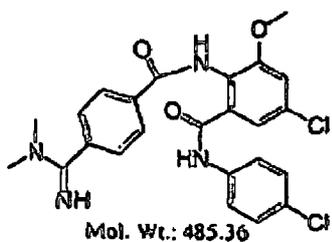
[0284] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.

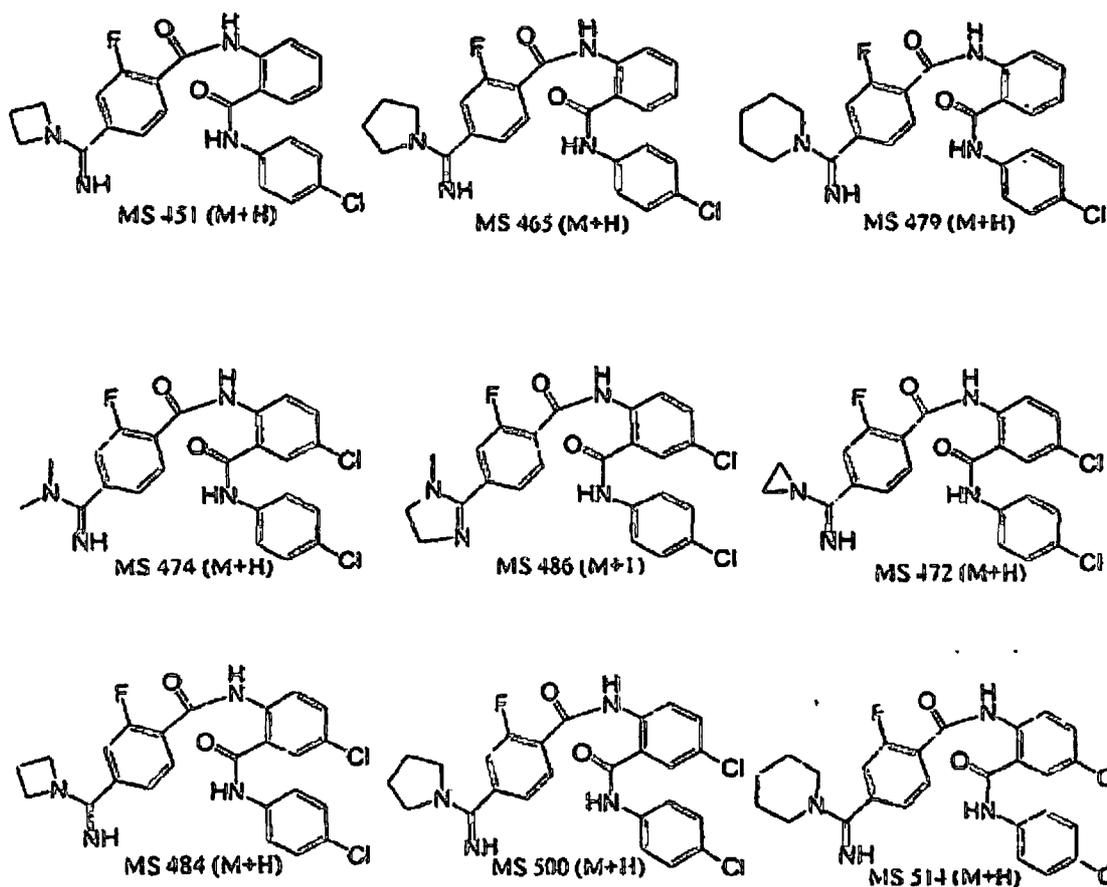


Beispiel 459–494

[0285] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.

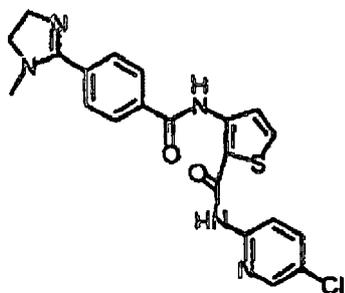






Beispiel 495

N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carboxamid



Herstellung von 3-[(4-Cyanophenyl)carbonylamino]thiophen-2-carbonsäuremethylester

**[0286]** Ein Gemisch von 4-Cyanobenzoylchlorid (1,0500 g, 6,4 mMol), 3-aminothiophencarbonsäuremethylester (1,0000 g, 6,4 mMol) und Triethylamin (1 ml, 7,0 mMol) in Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde in einen Trenntrichter gegossen und mit 1N HCl gewaschen. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch eine Kieselgelsäule chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben, 1,6588 g (91%). ES-MS 287 (M + 1).

Herstellung von N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}(4-cyanophenyl)carboxamid

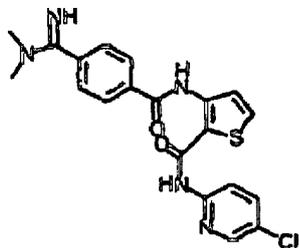
**[0287]** Ein Teil von 2-Amino-5-chlorpyridin (68,8 mg, 0,5 mMol) wurde mit AlMe<sub>3</sub> (0,8 ml, 1,6 mMol) behandelt, gefolgt von Zugabe des Produkts von Schritt A (160 mg, 0,5 mMol). Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Der Überschuss an AlMe<sub>3</sub> wurde durch 1N HCl-Lösung getötet. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch eine Kieselgelsäule chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben, 0,1528 g (80%). ES-MS 383 (M + 1).

**[0288]** Ein Gemisch des Produkts von Schritt B (0,1528 g, 0,4 mMol) und EtOH, gesättigt mit HCl, wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Das

rohe Öl wurde mit 2 ml N-Methylethylendiamin für 2 Stunden behandelt, bis die Reaktion vollständig war. Präparative HPLC wurde verwendet, um das Endprodukt zu reinigen. Es ergab 0,1537 g (88%). ES-MS 440 (M + 1).

## Beispiel 496

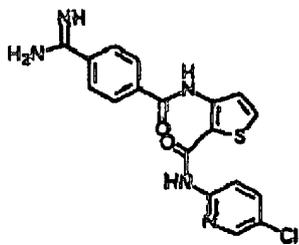
{4-[(Dimethylamino)iminomethyl]phenyl}-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}carboxamid



[0289] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 428 (M + 1).

## Beispiel 497

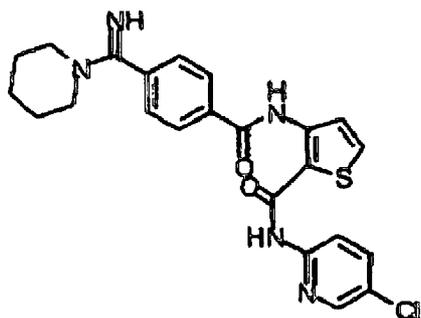
4-(N-{2-[N-(5-Chlor-2-pyridyl)carbamoyl]-3-thienyl}carbamoyl)benzolcarboxamidin



[0290] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS (M + 1).

## Beispiel 498

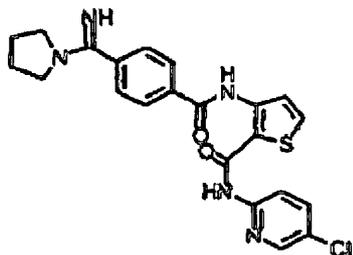
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}[4-(iminopiperidylmethyl)phenyl]carboxamid



[0291] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 468 (M + 1).

## Beispiel 499

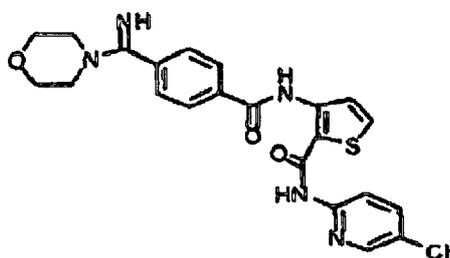
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)][4-(iminopyrrolidinylmethyl)phenyl]carboxamid



[0292] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 454 (M + 1).

## Beispiel 500

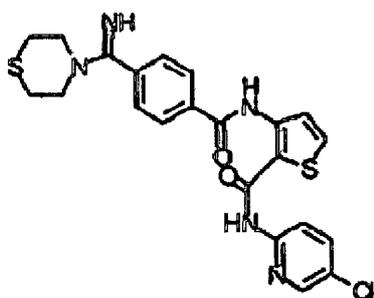
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)][4-(iminomorpholin-4-ylmethyl)phenyl]carboxamid



[0293] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 470 (M + 1).

## Beispiel 501

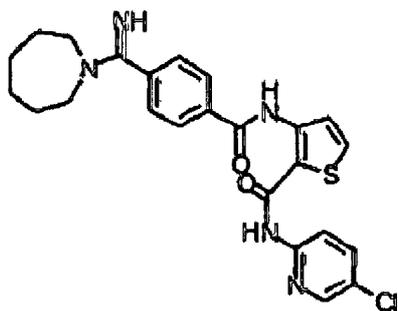
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)][4-(imino-1,4-thiazaperhydroin-4-ylmethyl)phenyl]carboxamid



[0294] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 486 (M + 1).

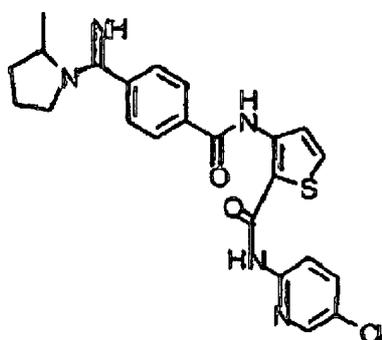
## Beispiel 502

[4-(Azaperhydroepinyliminomethyl)phenyl]-N-{2-[N-(5-chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}carboxamid



[0295] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 482 (M + 1).

## Beispiel 503

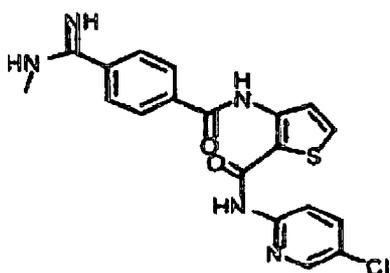


N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}{4-[imino(2-methylpyrrolidinyl)methyl]phenyl}carboxamid

[0296] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 468 (M + 1).

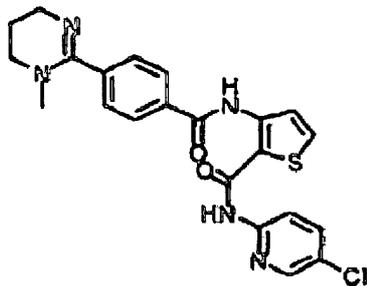
## Beispiel 504

N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}{4-[imino(methylamino)methyl]phenyl}carboxamid



## Beispiel 505

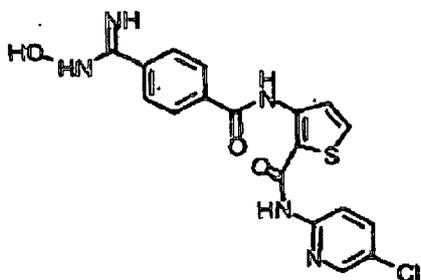
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}[4-(3-methyl(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl))phenyl]carboxamid



[0297] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 414 (M + 1).

## Beispiel 506

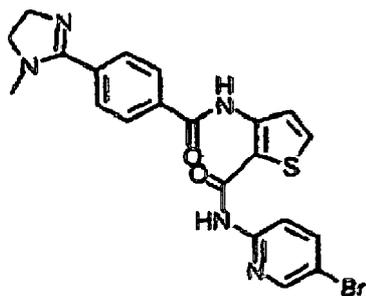
N-{2-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}[4-((hydroxyamino)iminomethyl)phenyl]carboxamid



[0298] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 416 (M + 1).

## Beispiel 507

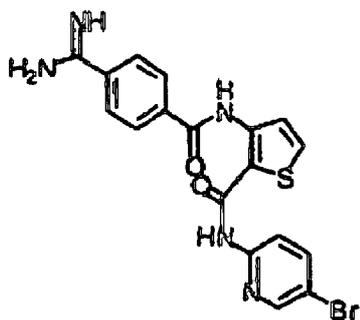
N-{2-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carboxamid



[0299] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 484 (M + 1).

## Beispiel 508

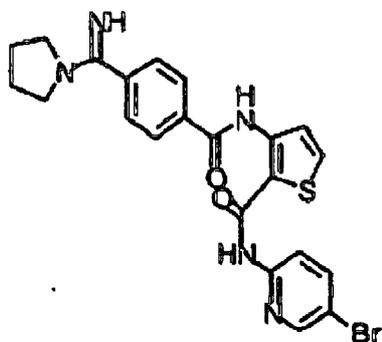
4-(N-{2-[N-(5-Brom-2-pyridyl)carbamoyl]-3-thienyl}carbamoyl)benzolcarboxamidin



[0300] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 444 (M + 1).

## Beispiel 509

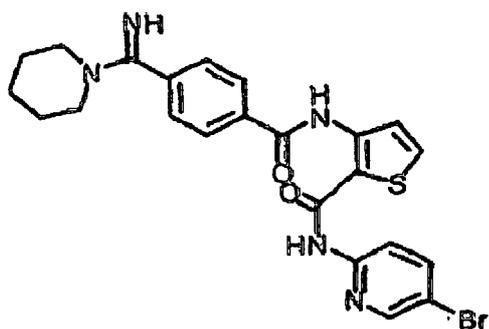
N-{2-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl]}(3-thienyl))[4-(iminopyrrolidinylmethyl)phenyl]carboxamid



[0301] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 494 (M + 1).

## Beispiel 510

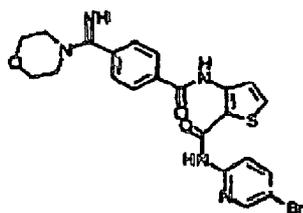
N-{2-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl]}(3-thienyl))[4-(iminopiperidylmethyl)phenyl]carboxamid



[0302] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 512 (M + 1).

## Beispiel 511

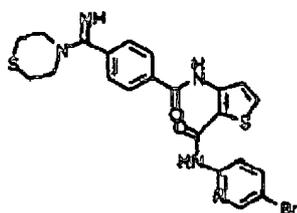
N-{2-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}[4-(iminomorpholin-4-ylmethyl)phenyl]carboxamid



[0303] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 514 (M + 1).

## Beispiel 512

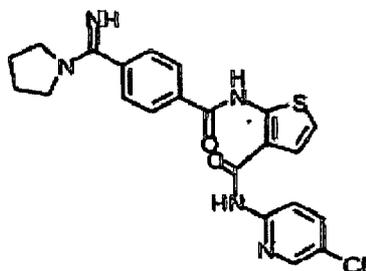
N-{2-[N-(5-Brom(2-pyridyl))carbamoyl](3-thienyl)}[4-(imino-1,4-thiazaperhydroin-4-ylmethyl)phenyl]carboxamid



[0304] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 530 (M + 1).

## Beispiel 513

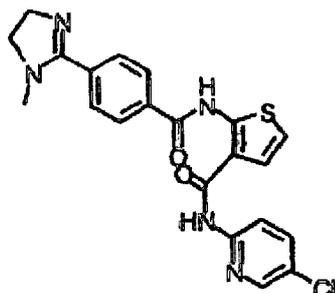
N-{3-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](2-thienyl)}[4-(iminopyrrolidinylmethyl)phenyl]carboxamid



[0305] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 454 (M + 1).

## Beispiel 514

N-{3-[N-(5-Chlor(2-pyridyl))carbamoyl](2-thienyl)}[4-(1-methyl(2-imidazolin-2-yl))phenyl]carboxamid

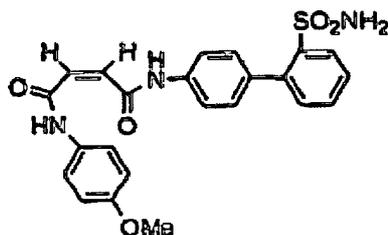


[0306] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren erhalten. ES-MS 440 (M + 1).



## Beispiel 523

## N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-maleaminsäureamid



## A. Herstellung von N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)-maleaminsäureamid

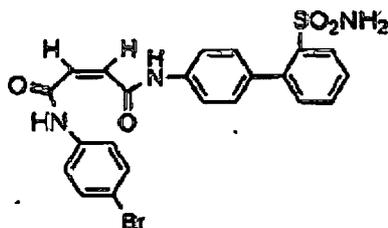
**[0310]** Zu einer Lösung von kommerziell erhältlicher N-(4-Methoxyphenyl)maleaminsäure (100 mg, 0,452 mMol), Triethylamin (0,126 ml, 0,906 mMol) und 4-(2-Tert-butylaminosulfonylphenyl)anilin (138 mg, 0,454 mMol) in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde BOP (260 mg, 0,588 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Wasser und EtOAc wurden zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H<sub>2</sub>O, dann, mit 5% NaHCO<sub>3</sub> gewaschen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 20% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O (enthaltend 0,1 % TFA) bis 100% CH<sub>3</sub>CN über 80 min. gereinigt. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden gesammelt und lyophilisiert, um ein Pulver (70 mg, Ausbeute: 31 %) zu ergeben. MS 508 (M + H).

## B. Herstellung von N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminsäureamid

**[0311]** Die Verbindung N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(4-[(2-tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)-maleaminsäureamid (40 mg, 79 Mol) wurde in TFA (3 ml) gelöst. Sie wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen lassen. TFA wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 5% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O (enthaltend 0,1% TFA) bis 95% CH<sub>3</sub>CN über 60 min. gereinigt. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden gesammelt und lyophilisiert, um ein Pulver (18 mg, Ausbeute: 51 %) zu ergeben. MS 452 (M + H) und 474 (M + Na). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,40 (br.s, 1H), 10,28 (br.s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,60-7,20 (m, 9H), 6,86 (AB-Typ, 2H), 6,45 (br.s, 2H), 3,79 (s, 3H).

## Beispiel 524

## N-(4-Bromphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-maleaminsäureamid



## A. Herstellung von N-(4-[(2-Tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminsäuremethylester

**[0312]** Zu einer Lösung von kommerziell erhältlichem Maleinsäuremonomethylester (277 mg, 2,13 mMol), 4-(2-Tert-butylaminosulfonylphenyl)anilin (648 mg, 2,13 mMol) und Triethylamin (0,593 ml, 4,26 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurde BOP (1,13 g, 2,55 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Mehr Maleinsäuremonomethylester (50 mg, 0,385 mMol) wurde zugegeben. Es wurde für 3 Stunden gerührt. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung wurde dann mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub>, 1N HCl und gesättigtem NaCl gewaschen. Die Lösung wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch eine Kieselgelsäule unter Verwendung eines Gradienten von 10-40% EtOAc in Hexan als Lösungsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben (360 mg, Ausbeute: 41 %). MS 361 (M + H - 'Bu) und 439 (M + Na).

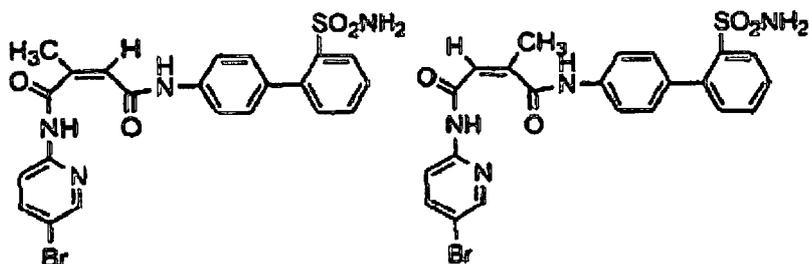
## B. Herstellung von N-(4-Bromphenyl)-N'-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleaminsäureamid

**[0313]** Zu einer Lösung von 4-Bromanilin (93 mg, 0,543 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) bei Raumtemperatur wurde Trimethylaluminium (0,82 ml, 2,0 M in Hexan, 1,64 mMol) tropfenweise zugegeben. Nachdem die Lösung für

30 min. bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde die Verbindung N-(4-[(2-Tert-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)maleamensäuremethylester (113 mg, 0,272 mMol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl auf pH 2-3 neutralisiert. Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden zugegeben und die organische Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in TFA (4 ml) gelöst. Er wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen lassen. TFA wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 5% CH<sub>3</sub>CN in H<sub>2</sub>O (enthaltend 0,1% TFA) bis 95% CH<sub>3</sub>CN über 60 min. gereinigt. Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthielten, wurden gesammelt und lyophilisiert, um ein Pulver (8 mg, Ausbeute: 6%) zu ergeben. MS 500 und 502 (M + H), 522 und 524 (M + Na). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,64-7,28 (m, 9H), 6,45 (AB-Typ, 2H).

## Beispiele 525 und 526

Herstellung von N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-2-methylmaleamensäureamid und N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-3-methylmaleamensäureamid



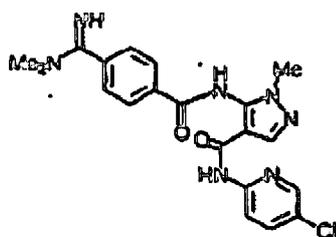
## A. Herstellung von N-(5-Brompyridin-2-yl)-methylmaleimid

**[0314]** Ein Gemisch von Citraconsäureanhydrid (1,00 ml, 11,1 mMol) und 2-Amino-5-brompyridin (1,93 g, 11,2 mMol) in Toluol (60 ml) wurde über Nacht auf Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um einen Feststoff (2,10 g, Ausbeute: 71%) zu ergeben. MS 267 und 269 (M + H).

B. Herstellung von N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-2-methylmaleamensäureamid und N<sup>1</sup>-(5-Brompyridin-2-yl)-N<sup>4</sup>-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)-3-methylmaleamensäureamid

**[0315]** Zur Lösung von 4-(2-Aminosulfonylphenyl)anilin (0,170 g, 0,685 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) bei Raumtemperatur wurde Trimethylaluminium (2,0 M in Hexan, 2,00 ml, 4,00 mMol) tropfenweise zugegeben, während welcher Zeit weiße, gelartige Niederschläge in der Lösung auftraten. Sie wurde für 30 min. gerührt. Eine Lösung von N-(5-Brompyridin-2-yl)-methylmaleamid (0,122 g, 0,457 mMol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) wurde zugegeben. Sie wurde für 1 Stunde gerührt, während welcher Zeit die Niederschläge sich aufzulösen begannen und die Lösung klar wurde. Sie wurde für weitere 2 Stunden gerührt. 1N HCl wurde zugegeben, um die Lösung auf pH 2-3 zu neutralisieren, was zur Ausfällung führte. Die Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt, im Vakuum getrocknet. Die Niederschläge (75 mg, Ausbeute: 32%) waren ein Gemisch von 2-Methyl- und 3-Methylmaleamensäureamid-Isomeren in einem Verhältnis von 1:5. MS 515 und 517 (M + H), 537 und 539 (M + Na).

## Beispiel 527

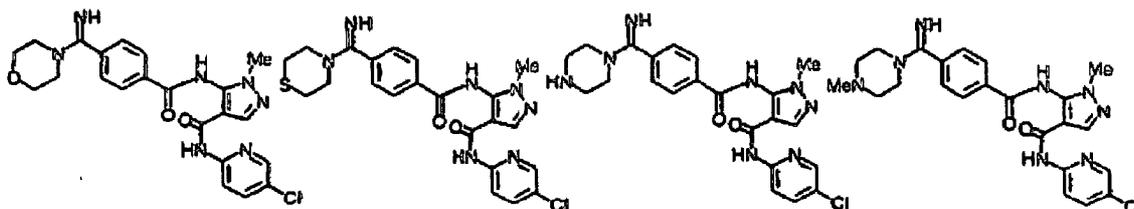
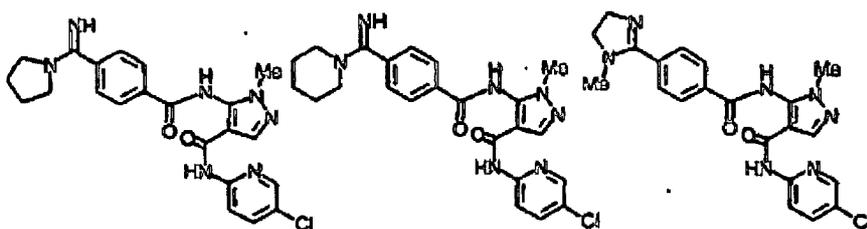
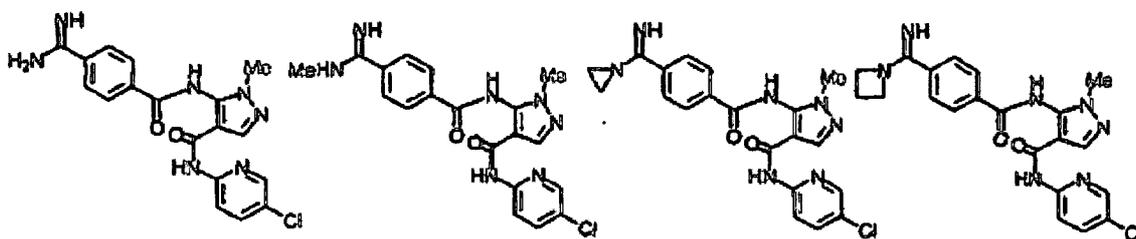


**[0316]** Eine Lösung von 3-Amino-4-[(5-chlor-2-pyridinyl)aminocarbonyl]pyrazol (1 Äquiv.) und 4-Cyanobenzoesäure (1 Äquiv.) in Pyridin wurde mit POCl<sub>3</sub> (1,1 Äquiv.) für 30 min. behandelt. Das resultierende Gemisch wurde durch langsame Zugabe von Wasser abgeschreckt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Verdampfung wurde der Rückstand mit einer kleinen Menge an CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und EtOAc titriert. Der Feststoff an der Glaswand wurde dann Standard-Pinner-Bedingungen unterzogen, um das gewünschte Produkt zu

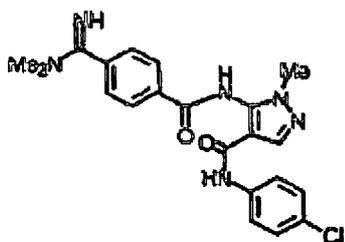
ergeben. MS (M + H)<sup>+</sup>: 426.

## Beispiele 528–538

[0317] Die folgenden Beispiele wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



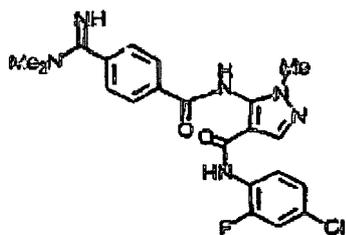
## Beispiel 539



Schritt 1: Eine Lösung von 3-Amino-4-ethoxycarbonyl-pyrazol (1 Äquiv.) und 4-Cyanobenzoesäure (1 Äquiv.) in Pyridin wurde mit POCl<sub>3</sub> (1,1 Äquiv.) für 1h behandelt. Das resultierende Gemisch wurde durch langsame Zugabe von Wasser abgeschreckt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und durch Säulenchromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

Schritt 2: Die in Schritt 1 erhaltene Verbindung (1 Äquiv.) in DMF wurde mit NaSMe (10 Äquiv.) bei 65°C über Nacht behandelt. Das resultierende Gemisch wurde durch langsame Zugabe von Wasser abgeschreckt und mit 1N HCl angesäuert, mit EtOAc extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Säure wurde in überschüssigem SOCl<sub>2</sub> für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der flüchtige Stoff wurde an einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Pyridin erneut gelöst, über Nacht in Gegenwart von DMAP (1 Äquiv.) und 4-Chloranilin (10 Äquiv.) unter Rückfluß erhitzt. Das resultierende Gemisch wurde durch langsame Zugabe von Wasser abgeschreckt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Verdampfung wurde der Rückstand mit einer kleinen Menge von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und EtOAc titriert. Der Feststoff an der Glaswand wurde dann Standard-Pinner-Bedingungen unterzogen, um das gewünschte Produkt zu ergeben. MS (M + H)<sup>+</sup>: 425.

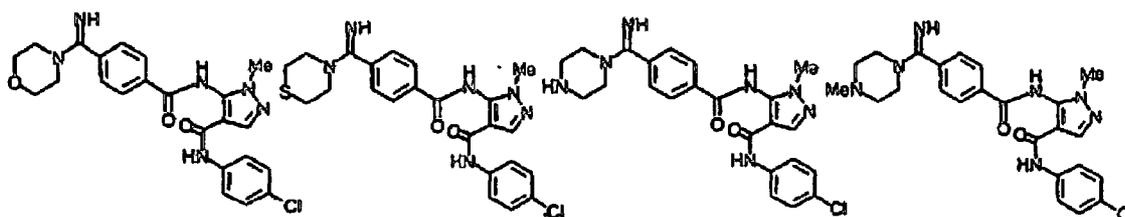
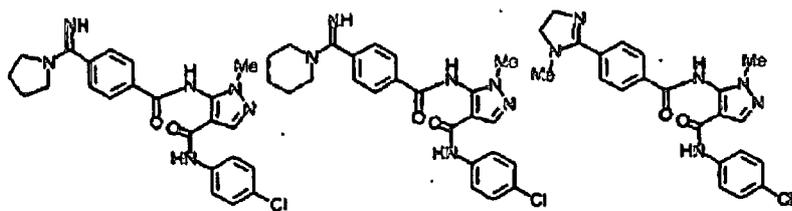
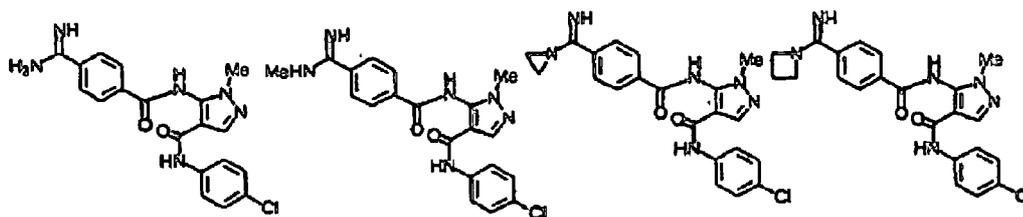
## Beispiel 540



[0318] Ähnlich wie in Beispiel 350 hergestellt. MS (M + H)<sup>+</sup>: 443.

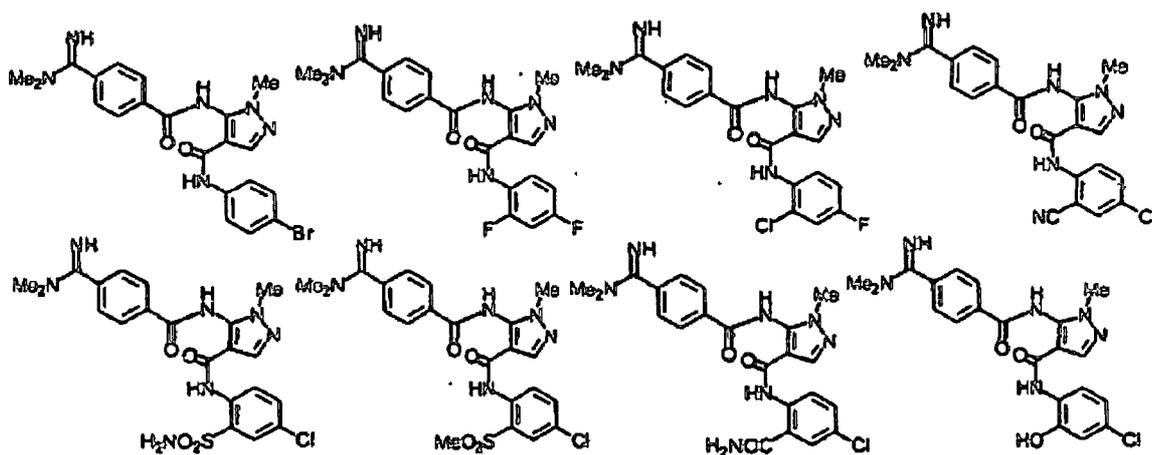
## Beispiele 541–551

[0319] Die folgenden Beispiele wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.

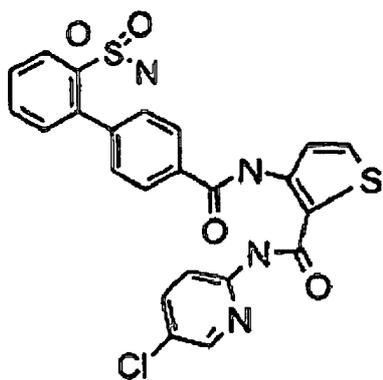


## Beispiele 552–559

[0320] Die folgenden Beispiele wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.

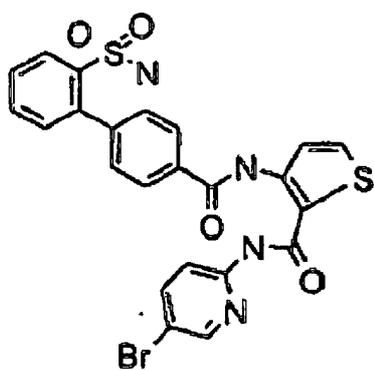


Beispiel 560



[0321] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. ES-MS 514 (M + 1).

Beispiel 561

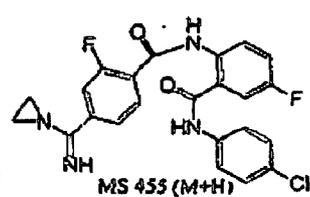
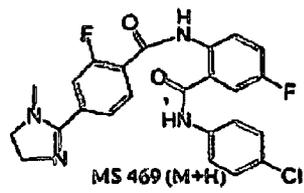
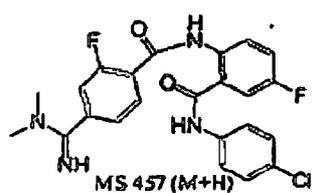
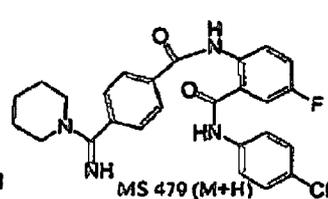
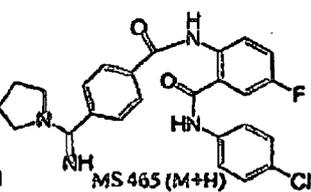
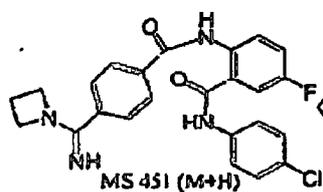
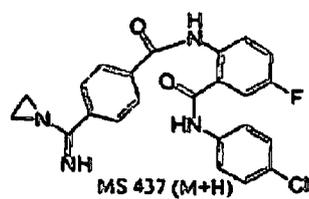
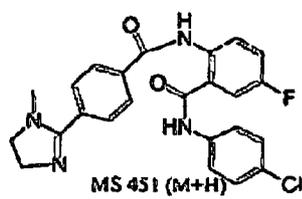
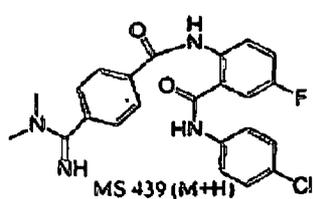
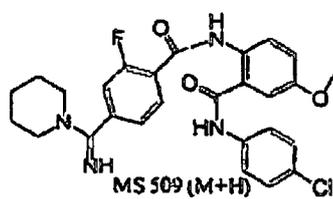
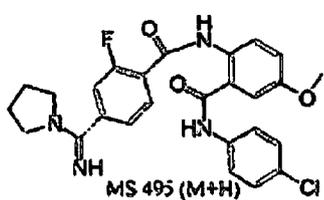
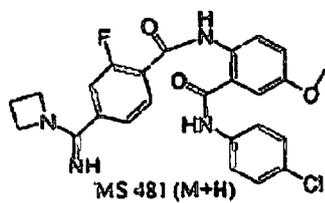
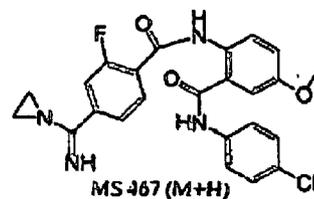
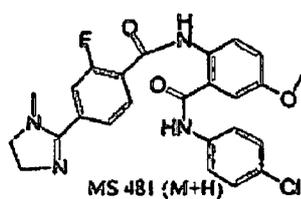
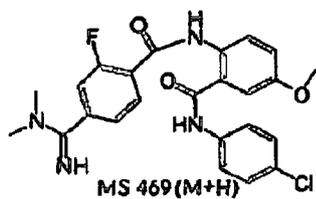
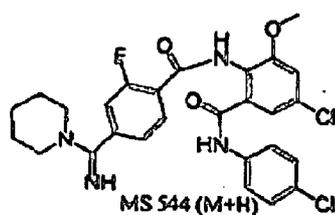
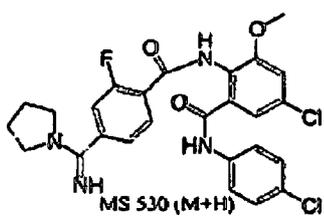
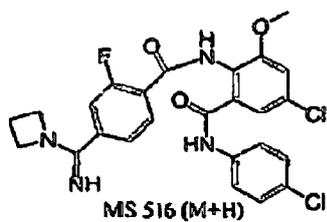


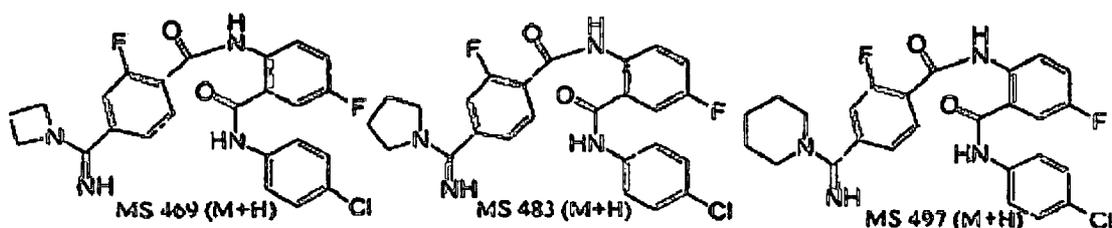
[0322] Die Titelverbindung wurde gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren synthetisiert. ES-MS 558 (M + 1).

Beispiel 562–585

[0323] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.

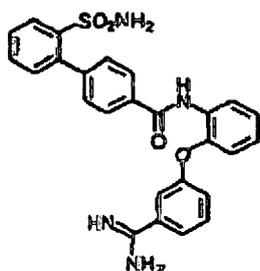






Beispiel 586

3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)benzamidin



Schritt 1: Zu einer Lösung von 2-Fluornitrobenzol (1,41 g, 10 mMol, 1,0 Äquiv.) und 3-Hydroxybenzonnitril (1,19 g, 1,0 Äquiv.) in 10 ml DMF wurde  $K_2CO_3$  (2,76 g, 2 Äquiv.) zugegeben. Nach Rühren bei 60°C für 3 h wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt und mit  $H_2O$  gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um 3-(2-Nitrophenoxy)benzonnitril (2,38 g, 99%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{13}H_9N_2O_3$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 241.

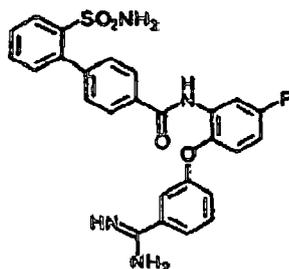
Schritt 2: Eine Lösung von 3-(2-Nitrophenoxy)benzonnitril (1,21 g, 5 mMol, 1,0 Äquiv.) in 30 ml EtOH wurde mit  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (3,38 g, 3 Äquiv.) bei Rückfluß für 4 h behandelt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in EtOAc erneut gelöst, mit gesättigtem wässrigen  $NaHCO_3$  und 1N NaOH gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um 3-(2-Aminophenoxy)benzonnitril (1,04 g, 99%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{13}H_{11}N_2O$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 211.

Schritt 3: Ein Gemisch von 3-(2-Aminophenoxy)benzonnitril (210 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäure (330 mg, 1 Äquiv.), Bop-Reagenz (880 mg, 2 Äquiv.) und TEA (1,39 ml, 10 Äquiv.) in 3 ml DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit  $H_2O$  gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)benzonnitril (300 mg, 57%). MS gefunden für  $C_{30}H_{28}N_3O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 526.

Schritt 4: Ein Strom von  $HCl(g)$  wurde durch eine Lösung von 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)benzonnitril (53 mg, 0,1 mMol) bei 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (39 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$  gereinigt, um 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)benzamidin (40 mg, 83%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{26}H_{23}N_4O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 487.

Beispiel 587

3-(4-Fluor-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin

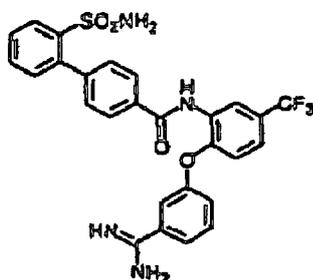


Schritt 1: Ein Gemisch von 3-(2-Amino-4-fluorphenoxy)benzonnitril (230 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäurechlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 3-(4-Fluor-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (495 mg, 91 %). MS gefunden für C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 544.

Schritt 2: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von 0°C von 3-(4-Fluor-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (55 mg, 0,1 mMol) in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (39 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 3-(4-Fluor-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (39 mg, 77%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 505.

## Beispiel 588

## 3-(4-Trifluormethyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin

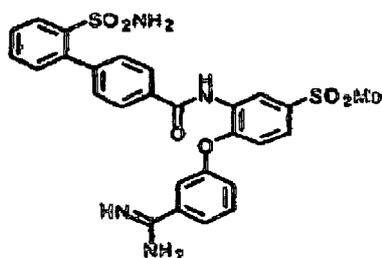


Schritt 1: Ein Gemisch von 3-(2-Amino-4-trifluormethylphenoxy)benzonnitril (280 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäurechlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 3-(4-Trifluormethyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (529 mg, 89%). MS gefunden für C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 594.

Schritt 2: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von 3-(4-Trifluormethyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (59 mg, 0,1 mMol) bei 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (39 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 3-(4-Trifluormethyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (35 mg, 63%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 555.

## Beispiel 589

## 3-(4-Methylsulfonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin



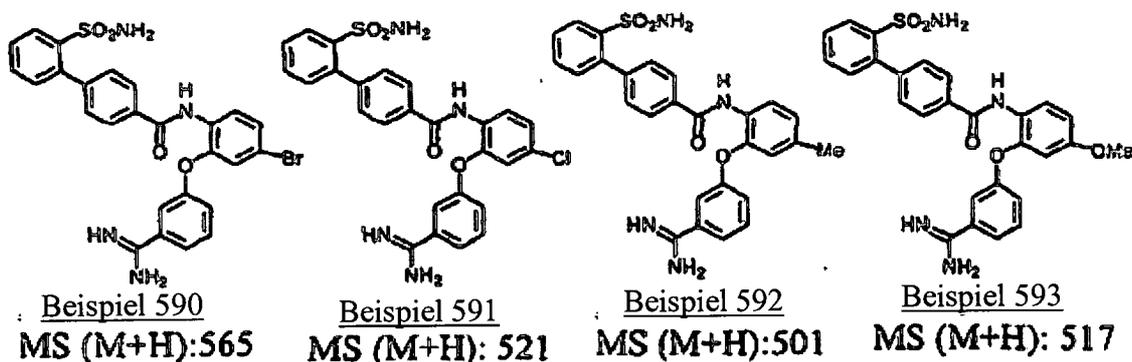
Schritt 1: Ein Gemisch von 3-(2-Amino-4-methylsulfonylphenoxy)benzonnitril (290 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäurechlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 3-(4-Methylsulfo-

nyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (429 mg, 71%). MS gefunden für  $C_{31}H_{30}N_3O_6S_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 604.

Schritt 2: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von 3-(4-Methylsulfonyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (60 mg, 0,1 mMol) bei 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (39 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflusstemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 3-(4-Methylsulfonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (27 mg, 47%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{27}H_{25}N_4O_6S_2$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 565.

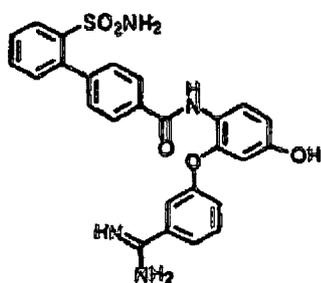
## Beispiele 590–593

[0324] Die folgenden Verbindungen wurden unter Verwendung des vorher beschriebenen Verfahrens hergestellt.



## Beispiel 594

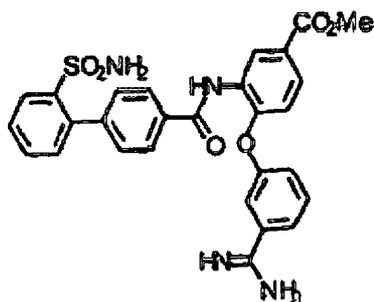
3-(5-Hydroxy-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin



[0325] Eine Lösung von 3-(5-Methoxy-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (52 mg, 0,1 mMol, 1 Äquiv.) in 5 ml Methylenchlorid wurde mit BBr<sub>3</sub> (1M in Dichlormethan, 0,5 ml, 5 Äquiv.) über Nacht behandelt. Die Reaktion wurde mit Wasser vorsichtig abgeschreckt, und nachdem der flüchtige Stoff verdampft war, wurde der wässrige Rückstand durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 3-(5-Hydroxy-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (41 mg, 82%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{26}H_{23}N_4O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 503.

## Beispiel 595

3-(4-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin

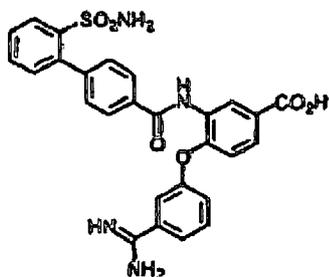


Schritt 1: Ein Gemisch von 3-(2-Amino-4-methoxycarbonylphenoxy)benzonnitril (270 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäurechlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 3-(4-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (502 mg, 86%). MS gefunden für C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 584.

Schritt 2: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von 3-(4-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzonnitril (58 mg, 0,1 mMol) bei 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (39 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 3-(4-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (29,5 mg, 54%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 545.

## Beispiel 596

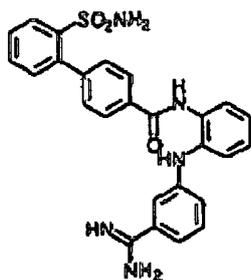
3-(4-Hydroxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin



**[0326]** Eine Lösung von 3-(4-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (10,9 mg, 0,02 mMol, 1,0 Äquiv.) in 5 ml Methanol wurde mit 1N LiOH (2 ml) bei Raumtemperatur für 2 h behandelt. Methanol wurde verdampft, der wässrige Rückstand wurde HPLC mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN unterzogen, um 3-(4-Hydroxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)benzamidin (8,9 mg, 84%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 531.

## Beispiel 597

## 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylamino)benzimidin

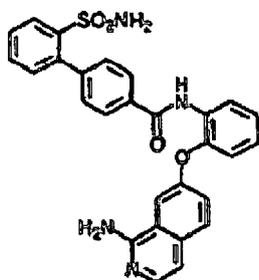


Schritt 1: Ein Gemisch von 3-(2-Amino-phenylamino)benzonitril (196 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäurechlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylamino)benzonitril (226 mg, 43%). MS gefunden für C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 525.

Schritt 2: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylamino)benzonitril (53 mg, 0,1 mMol) bei 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (39 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Benzimidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenylamino)benzimidin (27 mg, 55%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 486.

## Beispiel 598

## 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)-1-aminoisochinolin



Schritt 1: Ein Gemisch von 7-(2-Aminophenoxy)isochinolin (237 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäure (330 mg, 1 Äquiv.), Bop-Reagenz (880 mg, 2 Äquiv.) und TEA (1,39 ml, 10 Äquiv.) in 3 ml DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)isochinolin (469 mg, 85%). MS gefunden für C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 552.

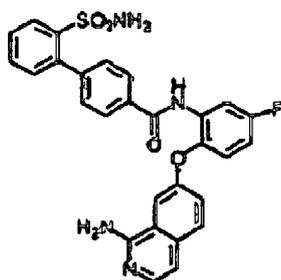
Schritt 2: Eine Lösung von 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)isochinolin (110 mg, 0,2 mMol, 1 Äquiv.) in 5 ml Aceton wurde mit mCPBA (113 mg, 57%, 1,5 Äquiv.) behandelt, bis HPLC eine vollständige Reaktion zeigte. Aceton wurde verdampft, der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und direkt im nächsten Schritt verwendet.

Schritt 3: Die in Schritt 2 erhaltene Verbindung in 5 ml Pyridin wurde mit Tosylchlorid (46 mg, 1,2 Äquiv.) bei Raumtemperatur über Nacht behandelt und Pyridin wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 5 ml Ethanolamin für 12 h zur Reaktion gebracht und zwischen Methylenchlorid und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft und in 3 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung von TFA wurde das Rohprodukt durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)-1-aminoisochinolin (43 mg, 42%) zu ergeben. MS gefunden für

$C_{28}H_{23}N_4O_4S$  (M + H)<sup>+</sup>: 511.

## Beispiel 599

## 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-fluorphenoxy)1-aminoisochinolin



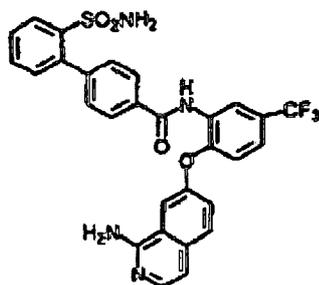
Schritt 1: Ein Gemisch von 7-(2-Amino-4-fluorphenoxy)isochinolin (255 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäure (330 mg, 1 Äquiv.), Bop-Reagenz (880 mg, 2 Äquiv.) und TEA (1,39 ml, 10 Äquiv.) in 3 ml DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-fluorphenoxy)isochinolin (467 mg, 82%). MS gefunden für C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 570.

Schritt 2: Eine Lösung von 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-fluorphenoxy)isochinolin (114, 0,2 mMol, 1 Äquiv.) in 5 ml Aceton wurde mit mCPBA (113 mg, 57%, 1,5 Äquiv.) behandelt, bis HPLC eine vollständige Reaktion zeigte. Aceton wurde verdampft, der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und direkt im nächsten Schritt verwendet.

Schritt 3: Die in Schritt 4 erhaltene Verbindung in 5 ml Pyridin wurde mit Tosylchlorid (46 mg, 1,2 Äquiv.) bei Raumtemperatur über Nacht behandelt und Pyridin wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 5 ml Ethanolamin für 12 h zur Reaktion gebracht und zwischen Methylenchlorid und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft und in 3 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen von TFA wurde das Rohprodukt durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-fluorphenoxy)1-aminoisochinolin (77 mg, 50%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 529.

## Beispiel 600

## 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-trifluormethylphenoxy)1-aminoisochinolin



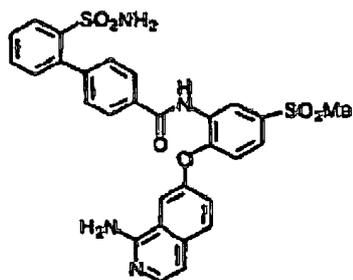
Schritt 1: Ein Gemisch von 7-(2-Amino-4-trifluormethylphenoxy)isochinolin (305 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäure (330 mg, 1 Äquiv.), Bop-Reagenz (880 mg, 2 Äquiv.) und TEA (1,39 ml, 10 Äquiv.) in 3 ml DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-trifluormethylphenoxy)isochinolin (360 mg, 58%). MS gefunden für C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 620.

Schritt 2: Eine Lösung von 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-trifluormethylphenoxy)isochinolin (124 mg, 0,2 mMol, 1 Äquiv.) in 5 ml Aceton wurde mit mCPBA (113 mg, 57%, 1,5 Äquiv.) behandelt, bis HPLC eine vollständige Reaktion zeigte. Aceton wurde verdampft, der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und direkt im nächsten Schritt verwendet.

Schritt 3: Die in Schritt 4 erhaltene Verbindung in 5 ml Pyridin wurde mit Tosylchlorid (46 mg, 1,2 Äquiv.) bei Raumtemperatur über Nacht behandelt und Pyridin wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 5 ml Ethanolamin für 12 h zur Reaktion gebracht und zwischen Methylenchlorid und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 3 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung von TFA wurde das Rohprodukt durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , gereinigt, um 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-trifluormethylphenoxy)1-aminoisochinolin (64 mg, 52%) zu erhalten. MS gefunden für  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 579.

## Beispiel 601

## 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-methylsulfonylphenoxy)1-aminoisochinolin



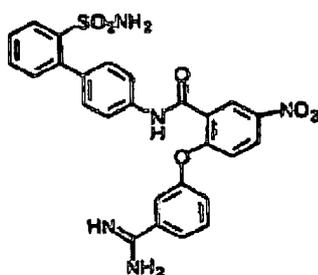
Schritt 1: Ein Gemisch von 7-(2-Amino-4-methylsulfonylphenoxy)isochinolin (315 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoesäure (330 mg, 1 Äquiv.), Bop-Reagenz (880 mg, 2 Äquiv.) und TEA (1,39 ml, 10 Äquiv.) in 3 ml DMF wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und verdampft. Flashchromatographie an Kieselgel ergab 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-methylsulfonylphenoxy)isochinolin (460 mg, 73%). MS gefunden für  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 630.

Schritt 2: Eine Lösung von 7-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-methylsulfonylphenoxy)isochinolin (126 mg, 0,2 mMol, 1 Äquiv.) in 5 ml Aceton wurde mit mCPBA (113 mg, 57%, 1,5 Äquiv.) behandelt, bis HPLC eine vollständige Reaktion zeigte. Aceton wurde verdampft, der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und direkt im nächsten Schritt verwendet.

Schritt 3: Die in Schritt 4 erhaltene Verbindung in 5 ml Pyridin wurde mit Tosylchlorid (46 mg, 1,2 Äquiv.) bei Raumtemperatur über Nacht behandelt und Pyridin wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 5 ml Ethanolamin für 12 h zur Reaktion gebracht und zwischen Methylenchlorid und Wasser aufgeteilt. Die organische Schicht wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 3 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung von TFA wurde das Rohprodukt durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , gereinigt, um 7-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)-4-methylsulfonylphenoxy)1-aminoisochinolin (94 mg, 80%) zu ergeben. MS gefunden für  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>: 589.

## Beispiel 602

## 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl-4-nitrophenoxy)benzamidin



Schritt 1: Eine Lösung von 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (1,85 g, 10 mMol, 1,33 Äquiv.) in Thionylchlorid (5 ml) wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt und verdampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid erneut gelöst und zur Lösung wurden 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]anilin (2,0 g, 1,0 Äquiv.) und 5 ml Pyridin zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde der flüchtige Stoff verdampft. Flas-

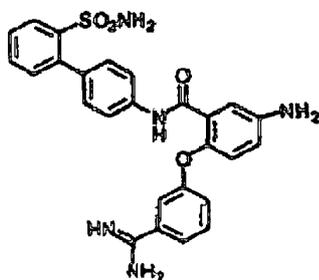
Chromatographie an Kieselgel 1-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-2-fluor-5-nitrobenzol (2,9 g, 99%). MS gefunden für  $C_{23}H_{23}FN_3O_5S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 472.

Schritt 2: Zu einer Lösung von 1-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-2-fluor-5-nitrobenzol (1,18 g, 0,25 mMol, 1,0 Äquiv.) und 3-Hydroxybenzonnitril (298 mg, 1,0 Äquiv.) in 10 ml DMF wurde  $K_2CO_3$  (691 mg, 2 Äquiv.) zugegeben. Nach Rühren bei 60°C für 3 h wurde das Gemisch mit EtOAc verdünnt und mit  $H_2O$  gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und chromatographiert, um 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-nitrophenoxy)benzonnitril (950 g, 63%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{30}H_{27}N_4O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 571.

Schritt 3: Ein Strom von  $HCl(g)$  wurde durch eine Lösung von 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-nitrophenoxy)benzonnitril (57 mg, 0,1 mMol) bei 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (39 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , gereinigt, um 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-nitrophenoxy)benzamidin (24 mg, 45%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{26}H_{22}N_5O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 532.

## Beispiel 603

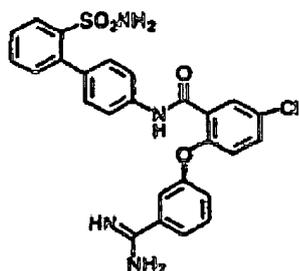
## 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-aminophenoxy)benzamidin



**[0327]** Ein Gemisch von 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-nitrophenoxy)benzamidin (53 mg, 0,1 mMol, 1 Äquiv.), 5 ml 1N  $HCl$ , 5 mg  $Pd/C$  (10%) in 10 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur unter 1 atm  $H_2$ -Atmosphäre über Nacht gerührt. Nach Filtration durch eine dünne Schicht von Celite und Entfernung des flüchtigen Stoffs wurde der wässrige Rückstand durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , gereinigt, um 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-aminophenoxy)benzamidin (31 mg, 66%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{26}H_{14}N_5O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 502.

## Beispiel 604

## 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-chlorphenoxy)benzamidin



Schritt 1: Ein Gemisch von 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-nitrophenoxy)benzonnitril (570 mg, 1 mMol, 1 Äquiv.) und  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (677 mg, 3 Äquiv.) in 25 ml EtOAc wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem  $NaHCO_3$  abgeschreckt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und verdampft, um 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-aminophenoxy)benzonnitril (45 mg, 83%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{30}H_{29}N_4O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 541.

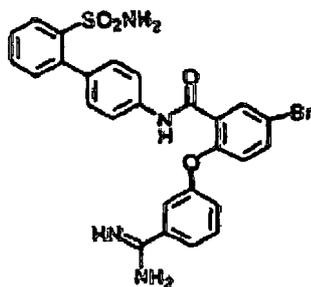
Schritt 2: Ein Gemisch von  $t-BuNO_2$  (21 mg, 0,1 mMol, 2 Äquiv.),  $CuCl$  (20 mg, 2 Äquiv.) in 5 ml Acetonitril wurde für 10 min. unter Rückfluß erhitzt. Zur Lösung wurde 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl)-4-aminophenoxy)benzonnitril (54 mg, 0,1 mMol, 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde

für 1 h unter Rückfluß erhitzt und verdampft. Flashchromatographie mit 1:2 EtOAc/Hexan, um [(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl-4-chlorphenoxy)benzotrifluorid (43 mg, 77%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{30}H_{27}ClN_3O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 561.

Schritt 3: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung von 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl-4-chlorphenoxy)benzotrifluorid (56 mg, 0,1 mMol) bei 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (40 mg, 5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , zu 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl-4-chlorphenoxy)benzamidin (47 mg, 84%) gereinigt. MS gefunden für  $C_{26}H_{22}ClN_4O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 521.

## Beispiel 605

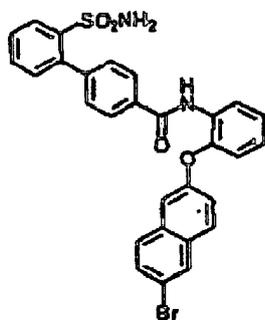
## 3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl-4-bromphenoxy)benzamidin



[0328] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 19 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $C_{26}H_{22}BrN_4O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 565.

## Beispiel 606

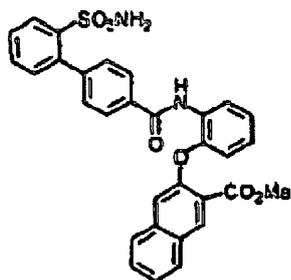
## 2-Brom-6-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarboxylamino)phenoxy)naphthalin



[0329] Ein Gemisch von 2-Brom-6-(2-aminophenoxy)naphthalin (314 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit  $H_2O$  gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , ergab 2-Brom-6-(2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarboxylamino)phenoxy)naphthalin (378 mg, 66%). MS gefunden für  $C_{29}H_{22}BrN_2O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 573.

## Beispiel 607

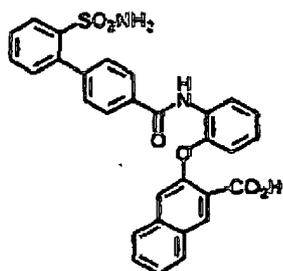
## 3-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin



**[0330]** Ein Gemisch von 3-Methoxycarbonyl-2-(2-aminophenoxy) (294 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, ergab 3-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin (420 mg, 76%). MS gefunden für C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 553.

## Beispiel 608

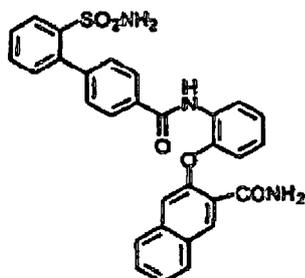
## 3-Hydroxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin



**[0331]** Eine Lösung von 3-Methoxycarbonyl-2-(4-methylsulfonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin (55 mg, 0,1 mMol, 1,0 Äquiv.) in 5 ml Methanol wurde mit 1N LiOH (2 ml) bei Raumtemperatur für 2 h behandelt. Methanol wurde verdampft, der wässrige Rückstand wurde HPLC mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN unterzogen, um 3-Hydroxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin (47 mg, 88%) zu ergeben. MS gefunden für C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 539.

## Beispiel 609

## 3-Aminocarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin



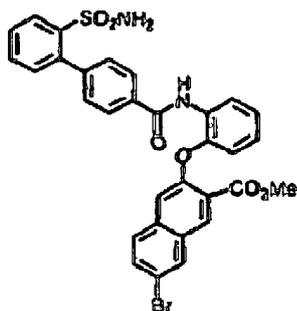
Schritt 1: Eine Lösung von 3-Methoxycarbonyl-2-(4-methylsulfonyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin (40 mg, 0,066 mMol) in 5 ml Methanol wurde mit 1N LiOH (2 ml) bei Raumtemperatur für 2 h behandelt. Methanol wurde verdampft und mit 1N HCl bis pH ~ 1-2 angesäuert. Das Produkt (39 mg, 100%), 3-Hydroxycarbonyl-2-(4-methylsulfonyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenylcarbonylamino)phenoxy)naphthalin, wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet,

filtriert und verdampft. MS gefunden für  $C_{34}H_{31}N_2O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 595.

Schritt 2: Eine Lösung von 3-Hydroxycarbonyl-2-(4-methylsulfonyl-2-(4-[(2-t-butylaminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenoxy)naphthalin (39 mg, 0,066 mMol) wurde in 3 ml Thionylchlorid für 2 h unter Rückfluß erhitzt und verdampft. Der Rückstand wurde dann in 5 ml 2M Ammoniak in Methanol über Nacht gerührt. Der flüchtige Stoff wurde verdampft und der Rückstand wurde in 2 ml Trifluoressigsäure über Nacht unter Rückfluß erhitzt, um das Produkt 3-Aminocarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarboxylamino)phenoxy)naphthalin (14 mg, 39%) nach HPLC (C18-Umkehrphase, eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ ) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{30}H_{24}N_3O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 538.

## Beispiel 610

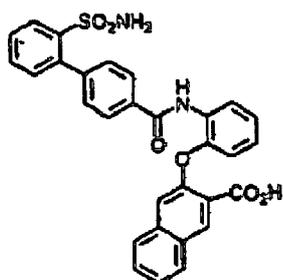
## 3-Methoxycarbonyl-2-(4-((2-aminosulfonyl)phenyl)phenyl)phenylcarboxylamino)phenoxy-6-bromnaphthalin



**[0332]** Ein Gemisch von 2-(2-Aminophenoxy)-3-methoxycarbonyl-6-bromnaphthalin (372 mg, 1 mMol, 1,0 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (349 mg, 1 Äquiv.), Pyridin (3 ml) in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit  $H_2O$  gewaschen. Die organische Schicht wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert, verdampft und in 2 ml Trifluoressigsäure für 30 min. unter Rückfluß erhitzt. TFA wurde dann verdampft und HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$ , ergab 3-Methoxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarboxylamino)phenoxy-6-bromnaphthalin (423 mg, 67%). MS gefunden für  $C_{31}H_{24}BrN_2O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 631.

## Beispiel 611

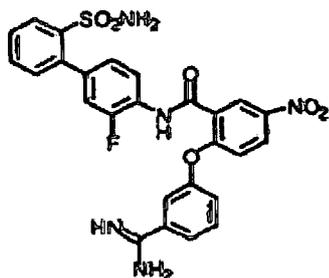
## 3-Hydroxycarbonyl-2-(4-((2-aminosulfonyl)phenyl)phenyl)phenylcarboxylamino)phenoxy-6-bromnaphthalin



**[0333]** Eine Lösung von 3-Methoxycarbonyl-2-(4-methylsulfonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenoxy)carboxylamino)phenoxy)-6-bromnaphthalin (63 mg, 0,1 mMol, 1,0 Äquiv.) in 5 ml Methanol wurde mit 1N LiOH (2 ml) bei Raumtemperatur für 2 h behandelt. Methanol wurde verdampft, der wässrige Rückstand wurde HPLC mit 0,5% TFA in  $H_2O/CH_3CN$  unterzogen, um 3-Hydroxycarbonyl-2-(4-[(2-aminosulfonyl)phenyl]phenyl)phenylcarboxylamino)phenoxy-6-bromnaphthalin (47 mg, 78%) zu ergeben. MS gefunden für  $C_{30}H_{22}BrN_2O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 617.

## Beispiel 612

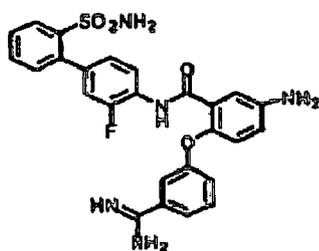
3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]-2-fluorphenylaminocarbonyl-4-aminophenoxy)benzamidin



[0334] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $C_{26}H_{21}FN_5O_6S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 550.

## Beispiel 613

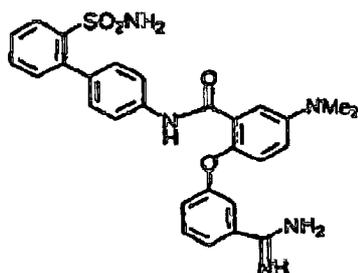
3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]-2-fluorphenylaminocarbonyl-4-aminophenoxy)benzamidin



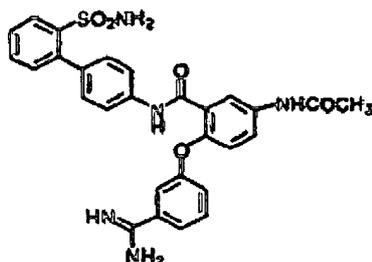
[0335] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 18 beschriebenen Verfahren hergestellt. MS gefunden für  $C_{26}H_{23}FN_5O_4S$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 520.

## Beispiel 614

[0336] Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt in der Herstellung von Beispiel 18 erhalten. MS ( $M + H$ )<sup>+</sup>: 530.



## Beispiel 615



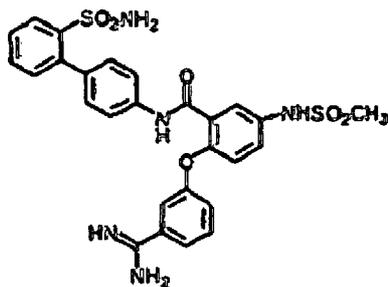
Schritt 1: Ein Gemisch von 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]phenylaminocarbonyl-4-nitrophenoxy)benzonitril (1 Äquiv.) und  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (3 Äquiv.) in 15 ml EtOAc wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das

Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt und mit gesättigtem wässrigen NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft.

Schritt 2: Das in Schritt 1 erhaltene Produkt (1 Äquiv.) in 2 ml Pyridin wurde mit AcCl (1 Äquiv.) über Nacht behandelt. Das Gemisch wurde mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft.

Schritt 3: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung des in Schritt 2 erhaltenen Produkts (1 Äquiv.) von 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammonium (5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, zum Titelprodukt gereinigt. MS (M + H)<sup>+</sup>: 544.

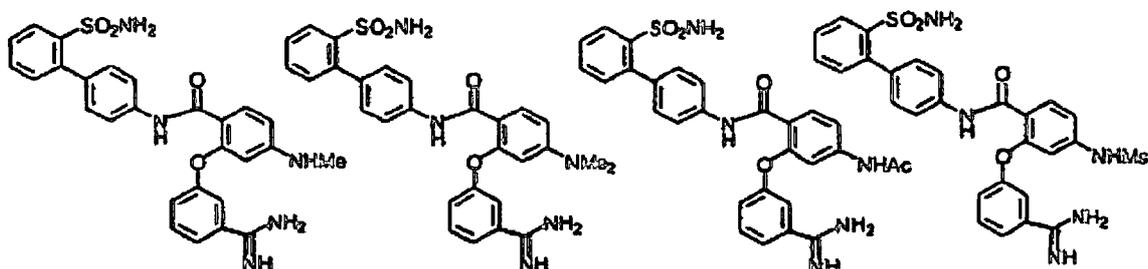
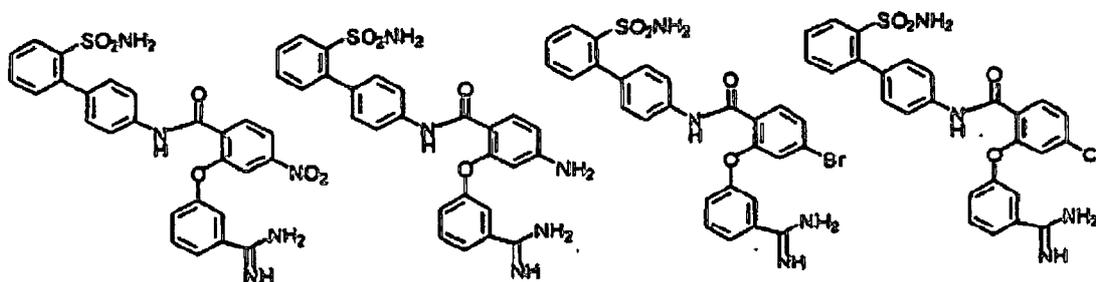
## Beispiel 616



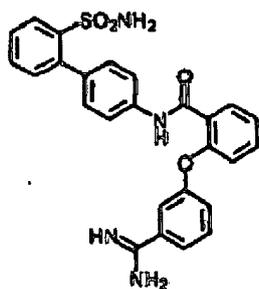
[0337] Diese Verbindung wurde ähnlich hergestellt wie Beispiel 30. MS (M + H)<sup>+</sup>: 580.

## Beispiele 617–624

[0338] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß den vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



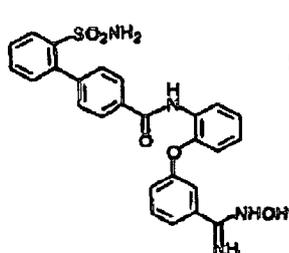
## Beispiel 625



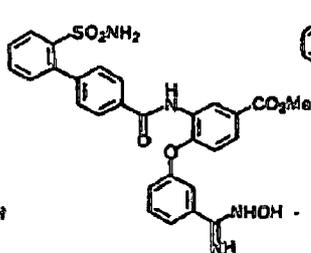
**[0339]** Ein Gemisch von Verbindung 20 (1 Äquiv.), 5 ml 1N HCl, 5 mg Pd/C (10%) in 10 ml Methanol wurde bei Rückflußtemperatur unter 1 atm H<sub>2</sub>-Atmosphäre über Nacht gerührt. Nach Filtration durch eine dünne Schicht von Celite und Entfernung des flüchtigen Stoffs wurde der wässrige Rückstand durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS (M + H)<sup>+</sup>: 487.

## Beispiele 626–631

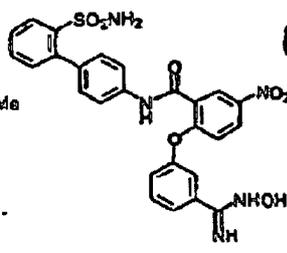
**[0340]** Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem bei der Bildung von Amidinen beschriebenen Verfahren hergestellt, außer daß NH<sub>2</sub>OH anstelle von NH<sub>4</sub>OAc verwendet wurde.



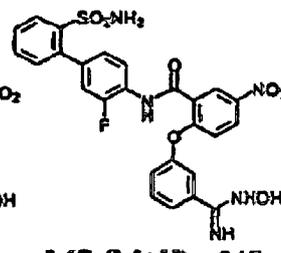
MS (M+H): 502



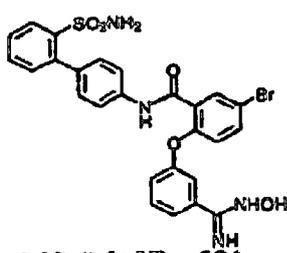
MS (M+H): 560



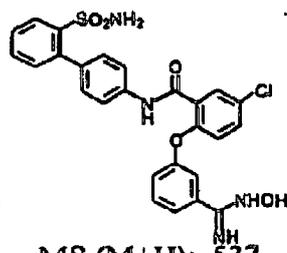
MS (M+H): 547



MS (M+H): 547



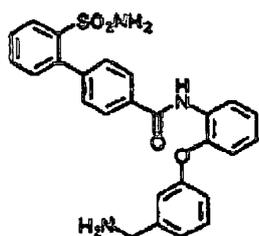
MS (M+H): 581



MS (M+H): 537

## Beispiel 632

3-(2-(4-[(2-Aminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)benzylamin

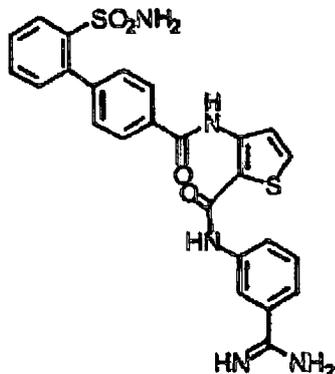


**[0341]** Ein Gemisch von 3-(2-(4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylamino)phenoxy)benzonnitril (25 mg), 5 ml 1N HCl, 5 mg Pd/C (10%) in 10 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur unter 1 atm H<sub>2</sub>-Atmosphäre über Nacht gerührt. Nach Filtration durch eine dünne Schicht von Celite und Entfernung des flüchtigen Stoffs wurde

der wässrige Rückstand an einer Vakuumpumpe getrocknet und dann mit 1 ml TFA für 2 h unter Rückfluß erhitzt, verdampft und durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. MS (M + H)<sup>+</sup>: 500.

## Beispiel 633

## 3-[(3-{[4-(2-Sulfamoylphenyl)phenyl]carbonylamino}-2-thienyl)carbonylamino]benzolcarboxamidin

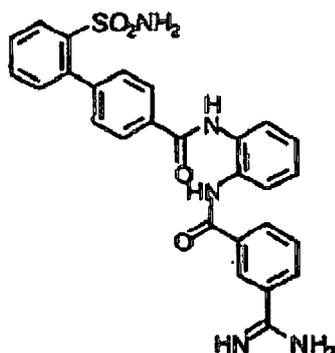


Schritt 1: Ein Gemisch von 3-Amino-2-((3-cyanophenyl)aminocarbonyl)thiophen (1 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (1 Äquiv.), Pyridin (5 Äquiv.) in 15 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid verdünnt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft.

Schritt 2: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung von 0°C in 5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. ES-MS 520 (M + 1).

## Beispiel 634

## 3-[(3-{[4-(2-Sulfamoylphenyl)phenyl]carbonylamino}-2-thienyl)carbonylamino]benzolcarboxamidin



Schritt 1: Ein Gemisch von 2-Nitroanilin, 3-Cyanobenzoylchlorid (1 Äquiv.), Pyridin (5 Äquiv.) in 15 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid verdünnt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft.

Schritt 2: Ein Gemisch der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung (1 Äquiv.), und SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (3 Äquiv.) in 15 ml EtOAc wurde für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde mit EtOAc verdünnt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft.

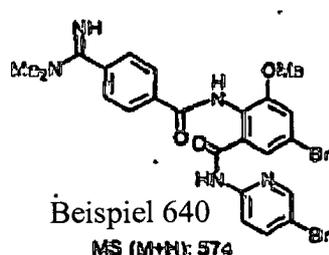
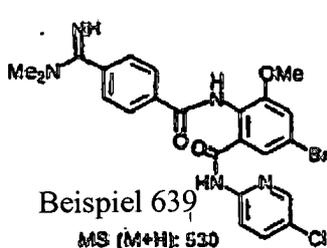
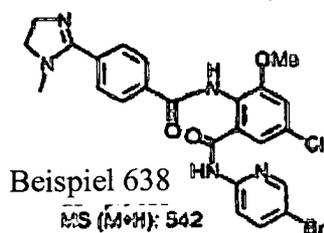
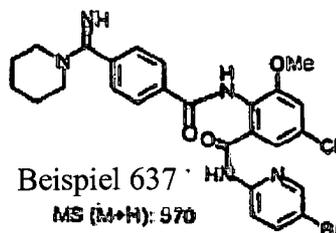
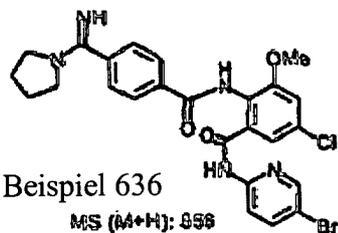
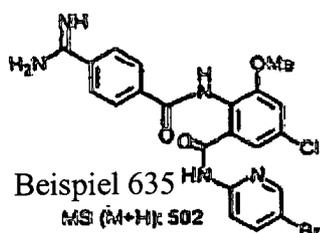
Schritt 3: Ein Gemisch der in Schritt 2 erhaltenen Verbindung (1 Äquiv.), 4-[(2-t-Butylaminosulfonyl)phenyl]benzoylchlorid (1 Äquiv.), Pyridin (5 Äquiv.) in 15 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid verdünnt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Schicht wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und verdampft.

Schritt 4: Ein Strom von HCl(g) wurde durch eine Lösung der in Schritt 1 erhaltenen Verbindung von 0°C in

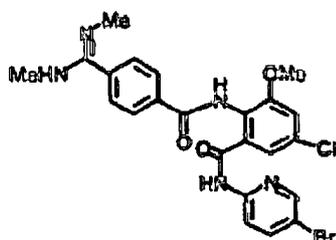
5 ml Methanol bis zur Sättigung geblasen. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und verdampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Ammoniumacetat (5 Äquiv.) in 10 ml Methanol bei Rückflußtemperatur für 2 h behandelt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das rohe Benzamidin wurde durch HPLC (C18-Umkehrphase), eluierend mit 0,5% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. ES-MS 494 (M + 1).

## Beispiel 635-640

[0342] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß dem vorher beschriebenen Verfahren hergestellt.



## Beispiel 641

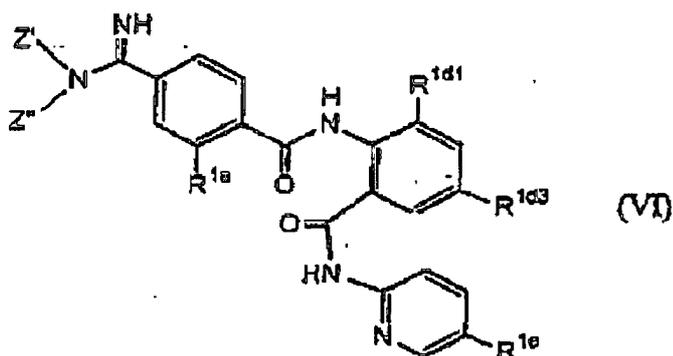


[0343] Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt bei der Herstellung von Beispiel 322, das vorher oben beschrieben wurde, erhalten. ES-MS 530 (M + H)<sup>+</sup>.

[0344] Die obige Beschreibung und die erläuternden Beispiele zeigen zahlreiche Verbindungen innerhalb der Formel A-Q-D-E-G-J-X, die leistungsstarke Inhibitoren des Faktors Xa sind. Die Beschreibung und die erläuternden Beispiele zeigen auch die Vielfalt von Kombinationen und Substituenten für jede Gruppe A, Q, D, E, G, J und X, die gemäß der Erfindung hergestellt werden können und als Inhibitoren des Faktors Xa nützlich sein können. Obwohl beispielsweise Verbindungen mit derselben A-Q-Struktur, jedoch einer Vielfalt von Substituenten oder D-E-G- und/oder J-X-Strukturen und ihre Substituenten beschrieben und gezeigt sind, sollen die Beschreibung und die erläuternden Beispiele zeigen, daß Verbindungen der Erfindung mit einer unterschiedlichen A-Q-Struktur auch verschiedene Kombinationen von D-E-G- und/oder J-X-Strukturen aufweisen können, selbst wenn solche Verbindungen in den Beispielen nicht dargestellt sein können. Mit anderen Worten, jede Gruppe innerhalb von A-Q-D-E-G-J-X, wie sie jeweils vorstehend mit ihren Substituenten definiert ist, kann verändert und kombiniert werden, um Unterarten und -verbindungen der Erfindung zu bilden. Die Beschreibung und die erläuternden Beispiele zeigen solche Kombinationen und sollen die Unterarten oder -verbindungen innerhalb der A-Q-D-E-G-J-X-Art der Erfindung nicht begrenzen.

## Patentansprüche

1. Verbindung der Formel VI:



wobei:

Z' und Z'' jeweils unabhängig ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sind, das gegebenenfalls mit einer Hydroxyl-, Carbonsäure- oder Carbonsäureestergruppe substituiert ist;

R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl, und Br ausgewählt ist;

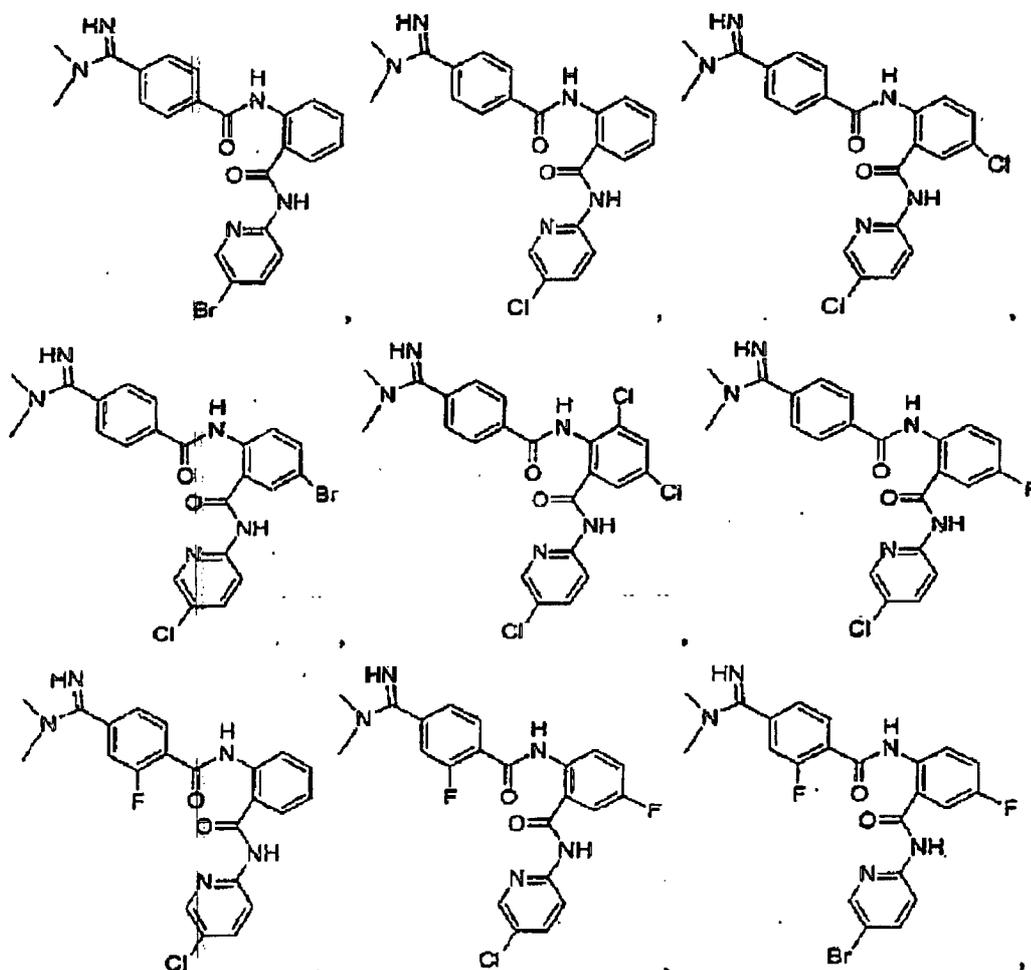
R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d3</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe von H, -Cl, -F, -Br, -OH und -OMe ausgewählt ist;

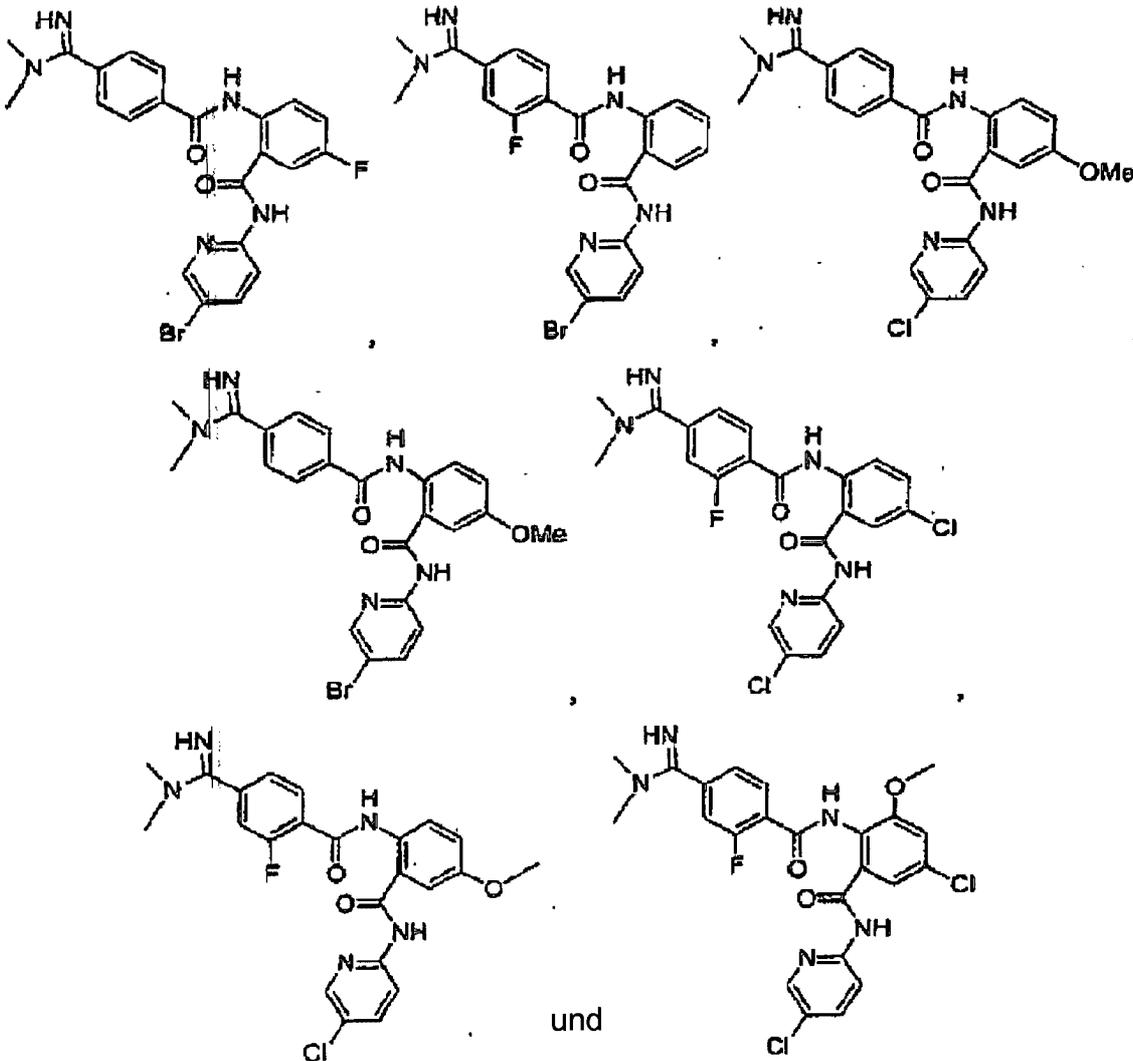
R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist;

und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Z' -Me ist und Z'' -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H oder -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 mit einer Struktur, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:





4. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Verhindern oder Behandeln eines Zustands bei einem Säuger, der durch unerwünschte Thrombose gekennzeichnet ist, mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–3.

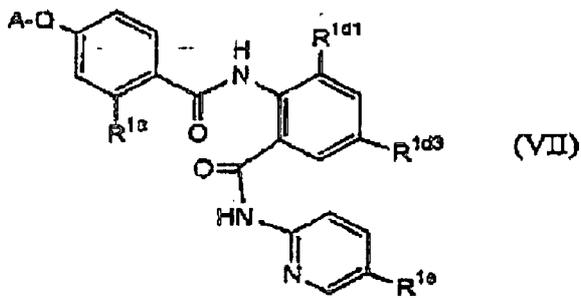
5. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–3 bei der Herstellung eines Medikaments zum Verhindern oder Behandeln eines Zustands bei einem Säuger, der durch unerwünschte Thrombose gekennzeichnet ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei der Zustand aus der Gruppe ausgewählt ist, der aus folgendem besteht:

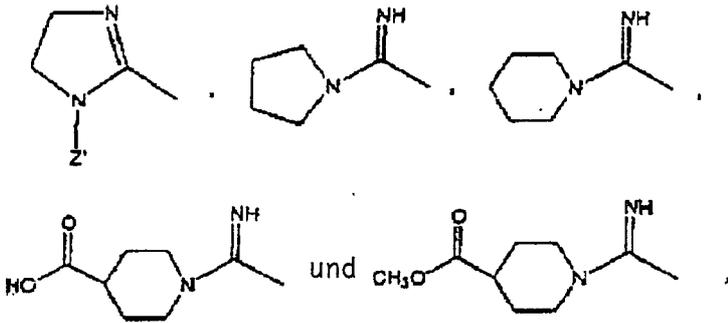
akutem Herzkrankenarteriensyndrom, Myokardinfarkt, instabiler Angina, refraktärer Angina, verschließendem Koronargefäßthrombus, der bei der postthrombolytischen Therapie oder postkoronaren Gefäßplastik auftritt, einem thrombotisch vermittelten Gehirngefäßsyndrom, einem embolischen Schlaganfall, einem thrombotischen Schlaganfall, vorübergehenden ischämischen Anfällen, Venenthrombose, tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, Koagulopathie, verteilter intravaskulärer Koagulation, thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Thrombangiitis obliterans, Thrombosekrankheit, die mit durch Heparin induzierter Thrombozytenverminderung verbunden ist, Thrombosekomplikationen, die mit dem Kreislauf außerhalb des Körpers verbunden sind, Thrombosekomplikationen, die mit der Anwendung von Instrumenten verbunden sind, und Thrombosekomplikationen, die mit der Anpassung von Prothesevorrichtungen verbunden sind.

7. Verfahren zum Hemmen der Koagulation einer biologischen Probe mit dem Schritt der Verabreichung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3.

8. Verbindung der Formel VII:



A-Q ein Element ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist von:  
wobei



wobei Z' ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist, das gegebenenfalls mit einer Hydroxyl-, einer Carbonsäure oder einer Carbonsäureestergruppe substituiert ist;

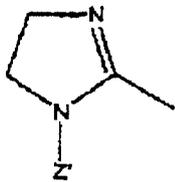
R<sup>1a</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von H, -F, -Cl, und Br ausgewählt ist;

R<sup>1d1</sup> und R<sup>1d3</sup> jeweils unabhängig ein Element sind, das aus der Gruppe von -H, -Cl, -F, -Br, -OH und -OMe ausgewählt ist;

R<sup>1e</sup> ein Element ist, das aus der Gruppe von -F, -Cl, -Br, -OH, -Me und -OMe ausgewählt ist;

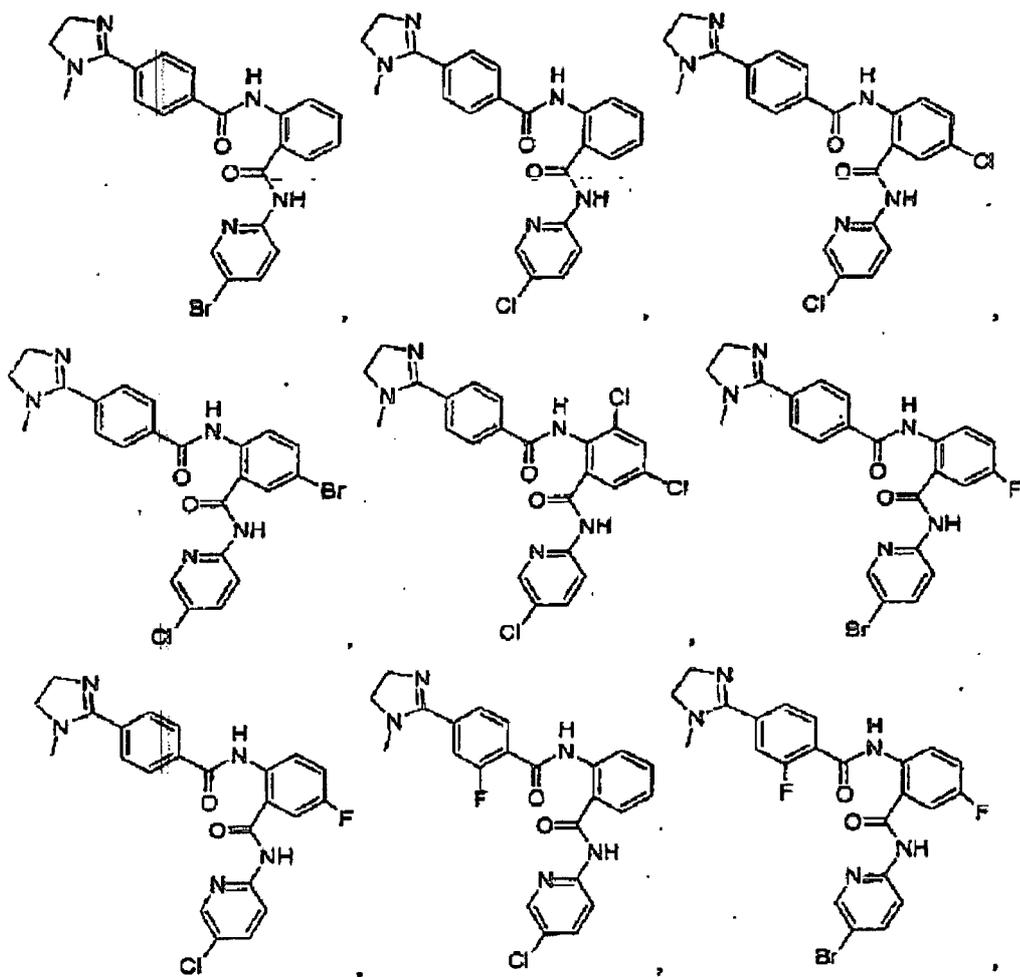
und alle pharmazeutisch verträglichen Isomere, Salze, Hydrate und Solvate davon.

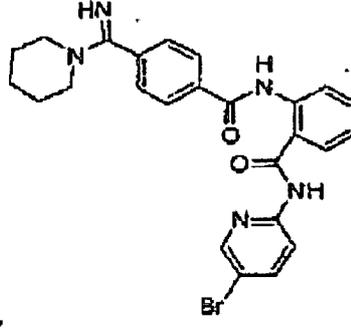
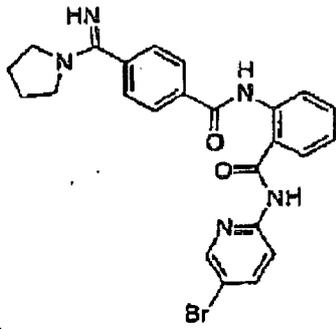
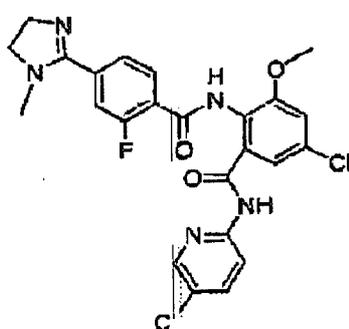
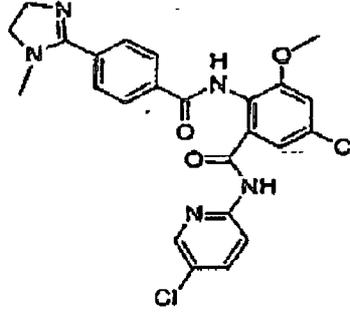
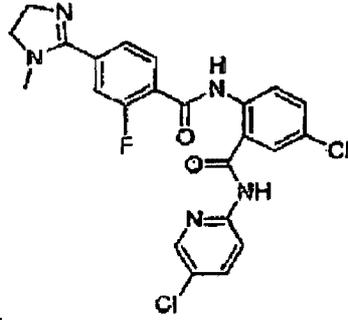
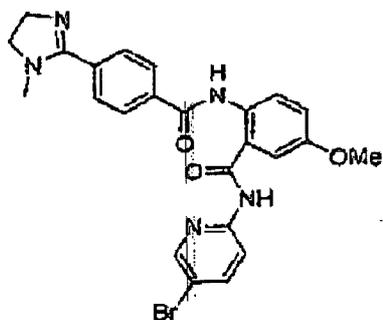
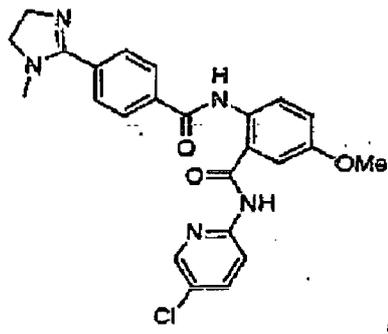
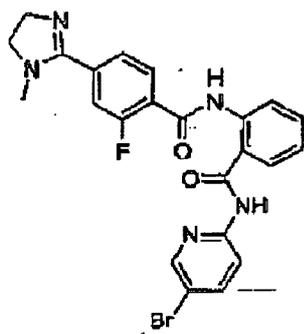
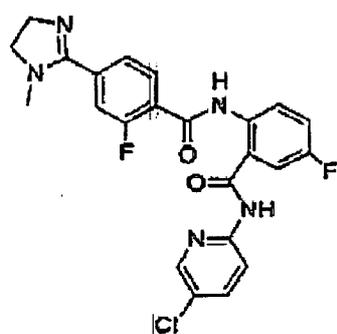
9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei A-Q

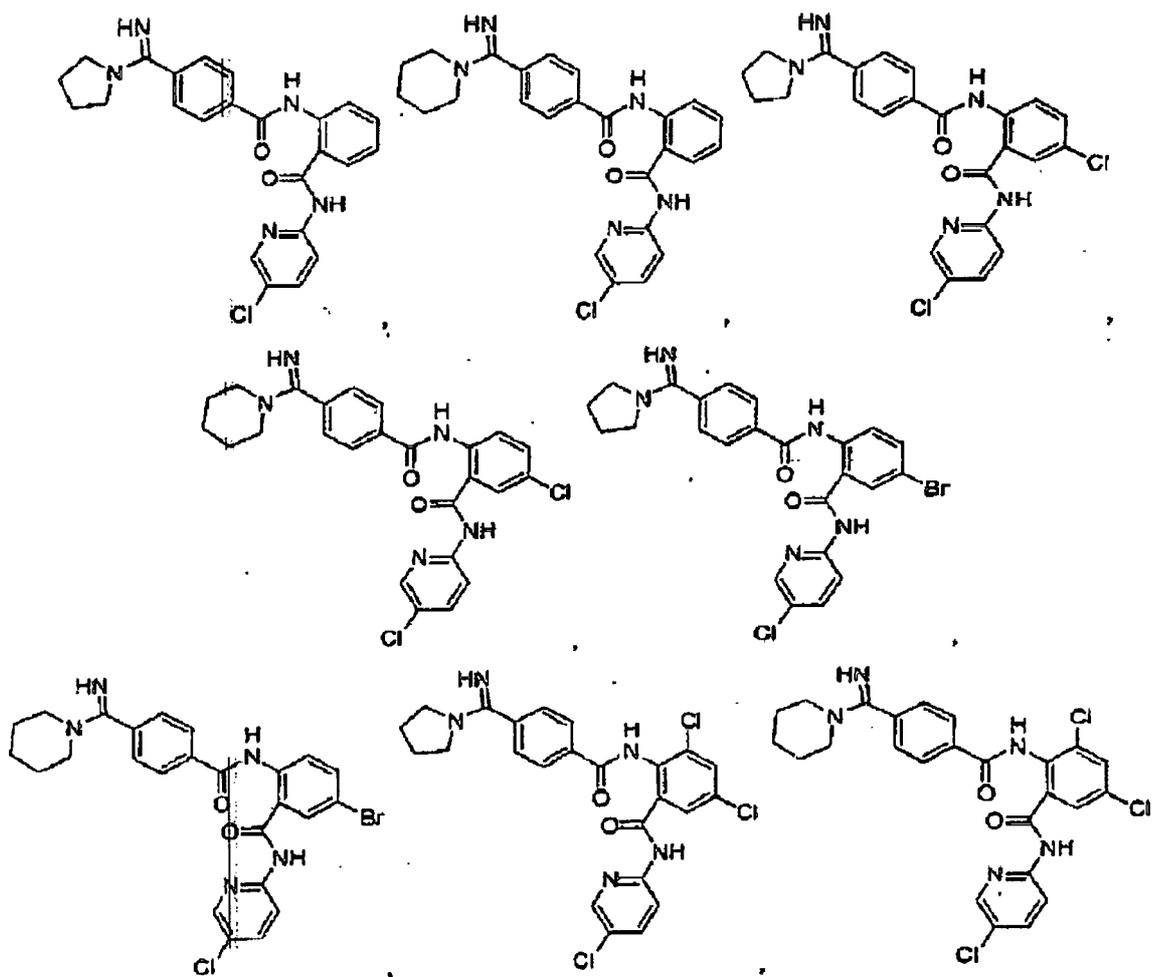


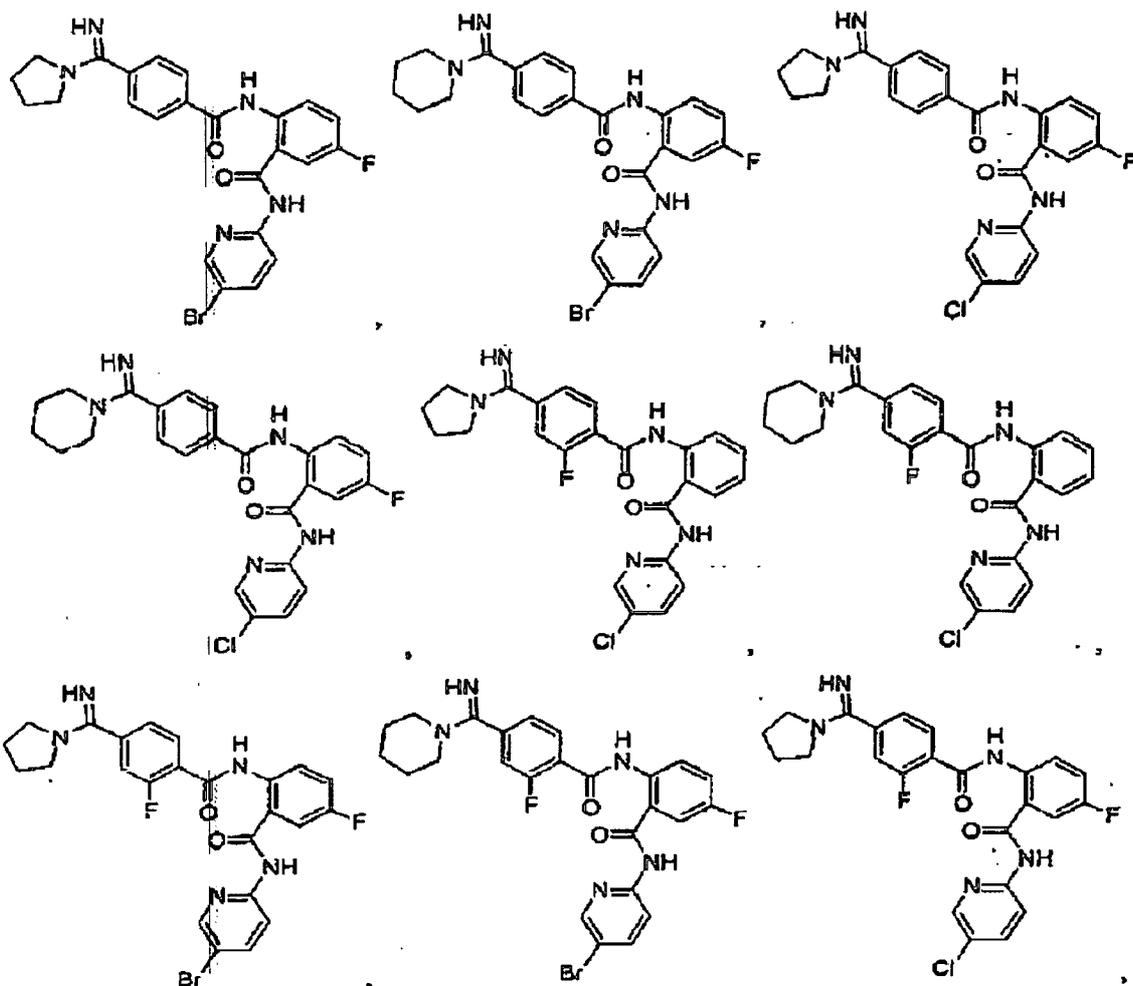
ist und Z' -Me, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H oder -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ist.

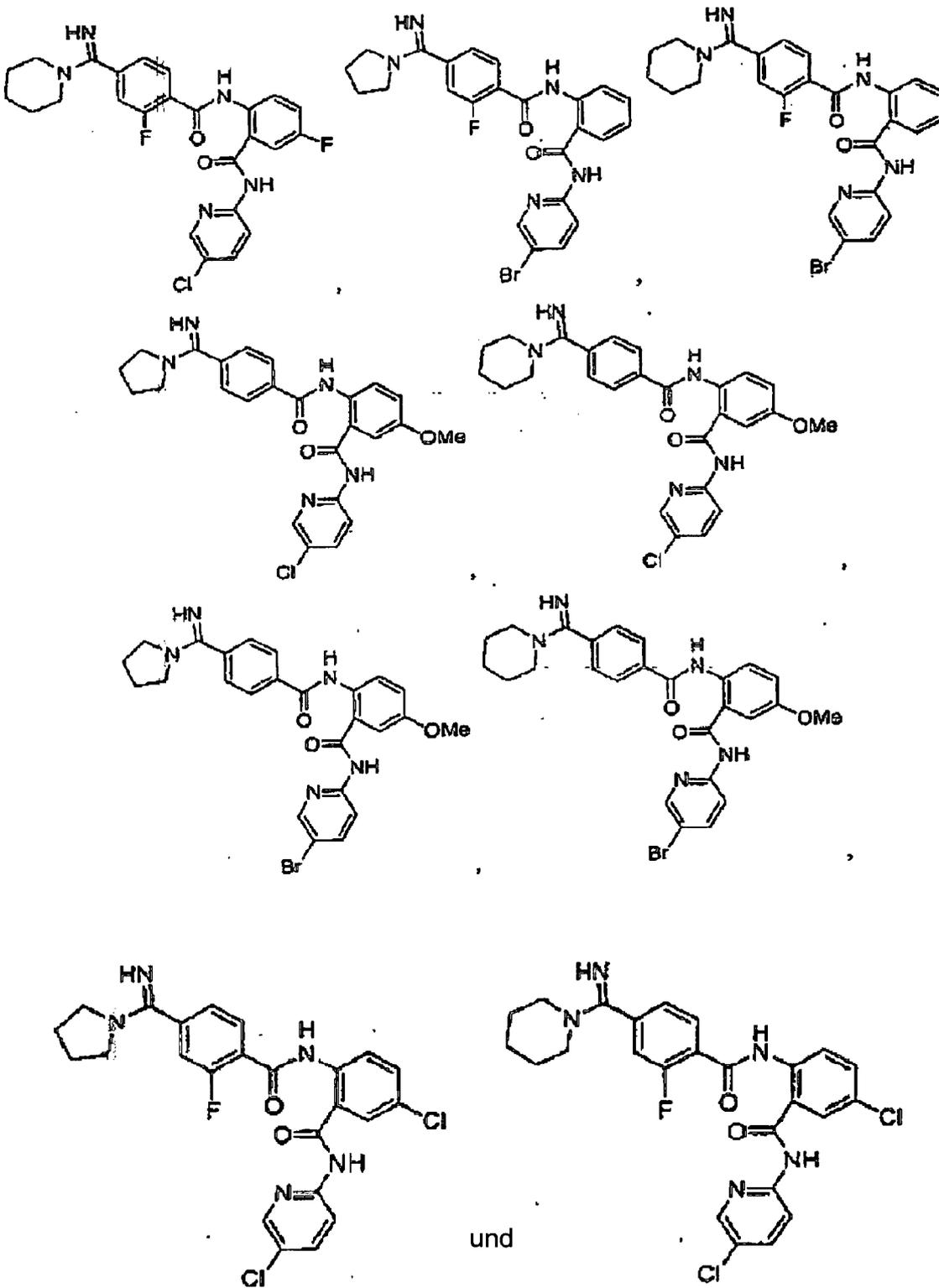
10. Verbindung nach Anspruch 8 mit einer Struktur, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:











11. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Verhindern oder Behandeln eines Zustands bei einem Säuger, der durch unerwünschte Thrombose gekennzeichnet ist, mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 10.

12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 8–10 bei der Herstellung eines Medikaments zum Verhindern oder Behandeln eines Zustands bei einem Säuger, der durch unerwünschte Thrombose gekennzeichnet ist.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei der Zustand aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgendem besteht:  
akutem Herzkrankenarteriensyndrom, Myokardinfarkt, instabiler Angina, refraktärer Angina, verschließendem

Koronargefäßthrombus, der bei der postthrombolytischen Therapie oder postkoronaren Gefäßplastik auftritt, einem thrombotisch vermittelten Gehirngefäßsyndrom, einem embolischen Schlaganfall, einem thrombotischen Schlaganfall, vorübergehenden ischämischen Anfällen, Venenthrombose, tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, Koagulopathie, verteilter intravaskulärer Koagulation, thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Thrombangiitis obliterans, Thrombosekrankheit, die mit durch Heparin induzierter Thrombozytenverminderung verbunden ist, Thrombosekomplikationen, die mit dem Kreislauf außerhalb des Körpers verbunden sind, Thrombosekomplikationen, die mit der Anwendung von Instrumenten verbunden sind, und Thrombosekomplikationen, die mit der Anpassung von Prothesevorrichtungen verbunden sind.

14. Verfahren zum Hemmen der Koagulation einer biologischen Probe mit dem Schritt der Verabreichung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 10.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen