



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 37 105 T2 2008.04.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 819 121 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 37 105.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/04172**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 912 469.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1996/031478**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.04.1996**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.10.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.01.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 221/16 (2006.01)**

A61K 31/435 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

418323 07.04.1995 US

(73) Patentinhaber:

**Pharmacopeia, Inc. (n.d. Ges. d. Staates Delaware),
Cranbury, N.Y., US; Schering Corp., Kenilworth,
N.J., US**

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**AFONSO, Adriano, West Caldwell, NJ 07006, US;
BALDWIN, John J., Gwynedd Valley, PA 19437, US;
DOLL, Ronald J., Maplewood, NJ 07040, US; LI,
Ge, Franklin Park, NJ 08823, US; MALLAMS, Alan
K., Hackettstown, NJ 07840, US; NJORGE, F.
George, Union, NJ 07083, US; RANE, Dinanath F.,
Morganville, NJ 07751, US; READER, John C.,
Princeton, NJ 08540, US; ROSSMAN, Randall R.,
Nutley, NJ 07110, US**

(54) Bezeichnung: **TRICYCLISCHE DERIVATE ANWENDBAR ALS G-PROTEIN INHIBITOREN UND FÜR DIE BEHANDLUNG VON PROLIFERATIVE ERKRANKUNGEN**

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

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

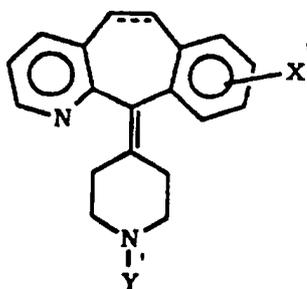
Beschreibung

HINTERGRUND

[0001] Eine Reihe von Dokumenten offenbaren tricyclische Verbindungen, die brauchbare Eigenschaften für medizinische Anwendungen haben. Beispielsweise offenbaren US-A-4 282 233, EP-A-0 270 818, EP-A-0 495 484, EP-A-0 396 083, WO-A-92/06970, -WO-A-92/00293 und EP-A-0 556 813 Benzo[5,6]cycloheptapyridinderivate, die anti-allergische und anti-entzündliche Wirkung haben. Ebenso offenbart EP-A-0 341 860 Benzopyridopiperidin-, Piperidyliden- und Piperazinverbindungen, die zur Behandlung von Asthma, Allergie und Entzündungen brauchbar sind.

[0002] Es ist auch gezeigt worden, dass tricyclische Verbindungen andere Wirkungen haben, wie die in WO-A-95/15949 offenbarten Verbindungen, die Tumornekrosefaktor- α inhibieren und verwendet werden können, um septischen Schock, Entzündungen oder allergische Erkrankungen zu behandeln. Tricyclische Verbindungen, die die Ras-Funktion inhibieren können und daher das abnormale Wachstum von Zellen inhibieren, sind in WO-A-95/1-0516 und WO-A-95/10514 beschrieben worden.

[0003] Die internationale Veröffentlichung WO-A-92/11034, veröffentlicht am 9. Juli 1992, offenbart ein Verfahren zur Erhöhung der Empfindlichkeit eines Tumors gegen ein antineoplastisches Mittel, wobei der Tumor gegen das antineoplastische Mittel resistent ist, durch gleichzeitige Verabreichung des antineoplastischen Mittels und eines Potentierungsmittels der Formel



worin Y' Wasserstoff, substituiertes Carboxylat oder substituiertes Sulfonyl ist. Beispiele für solche Potentierungsmittel schließen 11-(4-Piperidyliden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]-pyridine, wie Loratadin ein.

[0004] Um Transformationspotential zu gewinnen, muss der Vorläufer des Ras-Onkoproteins am Cysteinrest, der sich in einem Carboxyl-terminalen Tetrapeptid befindet, farnesyliert werden. Inhibitoren des Enzyms, das diese Veränderung katalysiert, Farnesylproteintransferase, sind daher als Antikrebsmittel für Tumore vorgeschlagen worden, in denen Ras zur Transformation beiträgt. Mutierte onkogene Formen von Ras finden sich häufig in vielen Krebsen beim Menschen, insbesondere in mehr als 50 % der Colon und Pankreascarcinome (Kohl et al., Science, Band 260, 1834 bis 1837, 1993).

[0005] Ein willkommener Beitrag zum Stand der Technik wären Verbindungen, die zur Inhibierung von Farnesylproteintransferase brauchbar sind. Diese Erfindung liefert einen derartigen Beitrag.

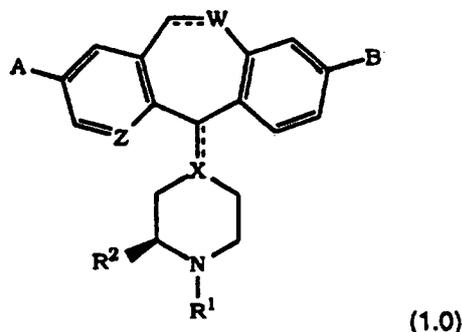
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die Inhibierung von Farnesylproteintransferase durch erfindungsgemäße tricyclische Verbindungen wurde bisher nicht berichtet. Daher stellt diese Erfindung tricyclische Verbindungen zur Inhibierung von Farnesylproteintransferase zur Verfügung, die (i) potent in vitro Farnesylproteintransferase, jedoch nicht Geranylgeranylproteintransferase I inhibieren; (ii) die phänotypische Veränderung blockieren, die durch eine Form von transformierender Ras herbeigeführt wird, die ein Farnesyl-Akzeptor ist, jedoch nicht durch eine Form von transformierender Ras, die so verändert wurde, dass sie ein Geranylgeranyl-Akzeptor ist; (iii) die intrazelluläre Verarbeitung von Ras blockieren, die ein Farnesyl-Akzeptor ist, jedoch nicht von Ras, die so verändert wurde, dass sie ein Geranylgeranyl-Akzeptor ist; und (iv) abnormales Zellenwachstum in Kultur blockieren, das durch transformierende Ras herbeigeführt worden ist.

[0007] Diese Erfindung liefert Verbindungen zur Inhibierung des abnormalen Wachstums von Zellen einschließlich transformierter Zellen, indem eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht wird. Abnormales Wachstum von Zellen bedeutet Zellwachstum, das von normalen Regulierungsme-

chanismen unabhängig ist (z. B. Verlust der Kontaktinhibierung). Dies schließt das abnormale Wachstum von (1) Tumorzellen (Tumoren), die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren; (2) Tumorzellen, in denen das Ras-Protein als Ergebnis von onkogener Mutation in einem anderen Gen aktiviert ist; und (3) gutartige und bösartige Zellen anderer proliferierender Krankheiten ein, in denen fehlgeleitete Ras-Aktivierung stattfindet.

[0008] Die Erfindung liefert daher Verbindungen mit der Formel (I.0)



wobei

A und B unabhängig ausgewählt sind aus H, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl;

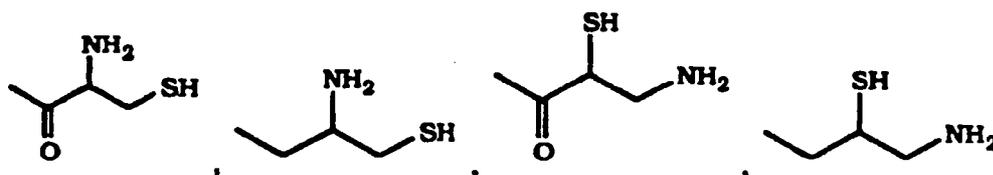
Z N oder CH ist;

W CH, CH₂, O oder S ist, wobei die punktierte Linie zu W für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn W CH ist;

X C, CH oder N ist, wobei die punktierte Linie, die X mit dem tricyclischen Ringsystem verbindet, für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn X C ist;

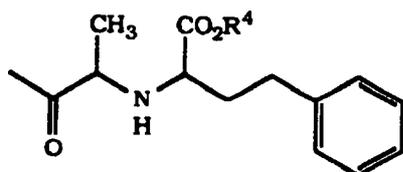
R¹ ausgewählt ist aus:

1) einer Gruppe mit der Formel:

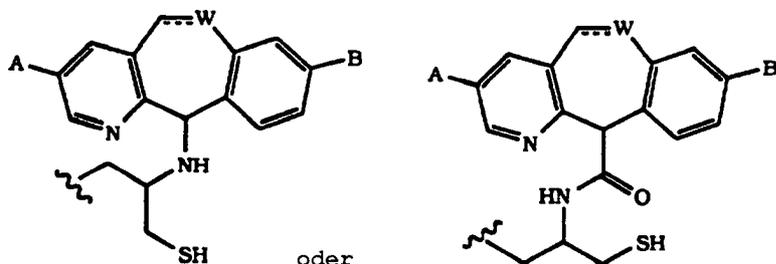


oder Disulfiddimeren davon;

2) einer Gruppe mit der Formel:

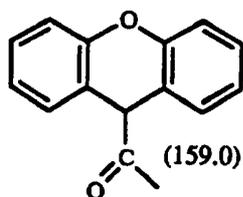


3) einer Gruppe mit der Formel:

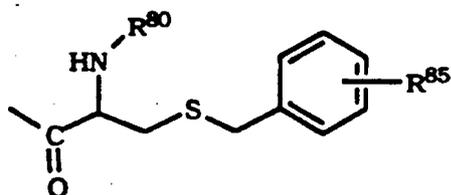


wobei W, A und B wie oben definiert sind;

4) einer Gruppe mit der Formel:

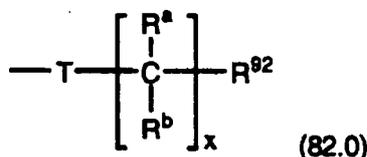


5) einer Gruppe mit der Formel:



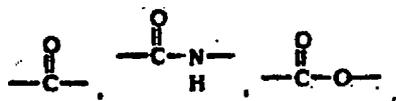
wobei R^{80} ausgewählt ist aus H oder $-C(O)OR^{90}$, wobei R^{90} eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe (z. B. $-C(CH_3)_3$) ist und R^{85} eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe (z.B. $p-OCH_3$) ist, und

6) einer Gruppe mit der Formel:



worin:

(a) T ausgewählt ist aus:



$-SO_2-$ oder einer Einfachbindung;

(b) x 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

(c) jedes R^a und jedes R^b unabhängig ausgewählt ist aus H, Aryl, Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Amino, Alkylamino, Heterocyloalkyl, $-COOR^{60}$, $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ (wobei z 0 oder 1 ist), oder $-(CH)_wS(O)_mR^{60}$ (wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist und m 0, 1 oder 2 ist); oder R^a und R^b zusammengenommen für Cycloalkyl, =N-O-Alkyl, =O oder Heterocycloalkyl stehen können, mit der Maßgabe, dass an demselben Kohlenstoffatom R^a nicht ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$, wenn R^b ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$; und mit der Maßgabe, dass, wenn T eine Einfachbindung ist, bei dem ersten Kohlenstoffatom, das R^a und R^b enthält, R^a und R^b nicht ausgewählt sind aus Alkoxy, Alkylamino, Amino oder $-NHR^{60}$; und

(d) R^{92} für H, Alkyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aralkoxy, Aralkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl stehen kann; R^{60} für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht;

R^2 ausgewählt ist aus $-C(O)NR^6R^7$, substituiertem (C_1 - C_8)-Alkyl, substituiertem (C_2 - C_8)-Alkenyl, substituiertem (C_2 - C_8)-Alkynyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus: $-C(O)NR^6R^7$; R^6 und R^7 unabhängig ausgewählt sind aus H, C_1 - C_4 -Alkyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem (C_1 - C_4)-Alkyl, substituiertem (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl oder substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus: C_1 - C_4 -Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, $-NO_2$, C_3 - C_{10} -Alkoxyalkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl, $-CN$, Nitrophenyl, Methylendioxyphenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, $-OH$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^6R^7$, $-N(R^6)C(O)R^{14}$, $-S(O)_tR^{14}$ oder $-NR^{95}R^{15}$ mit der Maßgabe, dass R^6 und R^7 nicht $-CH_2OH$ oder $-CHNR^{95}R^{15}$ sind, wenn das R^6 oder R^7 direkt an ein Heteroatom gebunden ist;

gegebenenfalls, wenn R^6 und R^7 an denselben Stickstoff gebunden sind, R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden, der gegebenenfalls O, NR^6 oder $S(O)_t$ enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

R^{95} und R^{15} unabhängig H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Arylalkyl sind;

R^{14} C_1 - C_4 -Alkyl, Aryl oder Arylalkyl ist;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, und

t 0, 1 oder 2 ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon,

wobei "Alkyl" (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten steht und ein bis zwanzig Kohlenstoffatome enthält, die Alkylgruppe gegebenenfalls mit einer, zwei oder drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, N-Acylalkylamino, N-Alkyl-N-acylamino oder $-S(O)_m$ -Alkyl (wobei m 0, 1 oder 2 ist), und wobei der Alkylanteil der optionalen Gruppen wie oben definiert ist;

"Aralkyl" für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Arylgruppen wie nachfolgend definiert ersetzt worden sind;

"Aryl" (einschließlich des Arylanteils von Aryloxy und Aralkyl) für eine monocyclische, bicyclische oder tricyclische carbocyclische Gruppe steht, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind, wobei die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus: (1) Halogen, (2) Alkyl, (3) Hydroxy, (4) Alkoxy, (5) -CN, (6) Phenyl, (7) Phenoxy, (8) $-CF_3$, (9) Amino, (10) Alkylamino, (11) Dialkylamino, (12) Aryl, (13) Aralkoxy, (14) Aryloxy, (15) $-S(O)_m$ -Aryl (wobei m 0, 1 oder 2 ist), (16) $-COOR^{60}$ (wobei R^{60} wie oben definiert ist), (17) $-NO_2$ oder (18) substituiertem C_1-C_6 -Alkyl, wobei die Alkylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus (a) Amino, (b) Alkylamino, (c) Dialkylamino, (d) Aryl, (e) N-Acylalkylamino, (f) N-Alkyl-N-acylamino, (g) N-Aralkyl-N-acylamino, (h) Hydroxy, (i) Alkoxy, (j) Halogen oder (k) Heterocycloalkyl, mit der Maßgabe, dass, wenn es zwei oder mehr Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminosubstituenten an der substituierten C_1-C_6 -Alkylgruppe gibt, sich die Substituenten an verschiedenen Kohlenstoffatomen befinden; oder alternativ die Arylgruppe über benachbarte Atome unter Bildung eines kondensierten Ringes kondensiert sein kann, der bis zu vier Kohlenstoff- und/oder Heteroatome enthält;

"Cycloalkyl" für einen gesättigten oder ungesättigten, nichtaromatischen, carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht;

"Heterocycloalkyl" für einen gesättigten oder ungesättigten, nicht-aromatischen, carbocyclischen Ring steht, der 3 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus O, S, $-SO_2$ - oder NR^{95} enthält, wobei jeder der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring gegebenenfalls mit einer, zwei, drei oder mehr Gruppen substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, Aralkyl, Halogenalkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, $-S(O)_m$ -Aryl (wobei m 0, 1 oder 2 ist und Aryl oben definiert ist), $-C(O)R^9$ (wobei R^9 C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder $-NH(R^{10})$ ist, wobei R^{10} H oder Alkyl ist) oder einem Acylrest einer natürlich vorkommenden Aminosäure, und

"Heteroaryl" (einschließlich des Heteroarylanteils von Heteroarylalkyl) für eine monocyclische, bicyclische oder tricyclische Gruppe steht, die 2 bis 14 Kohlenstoffatome und ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus O, S oder N enthält, wobei die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbrechen und eine ausreichende Anzahl an delokalisierten pi-Elektronen aufweisen, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Heteroatome der cyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind, wobei die cyclische Gruppe gegebenenfalls mit 1, 2, 3 oder mehr Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, $-NO_2$, $-CF_3$, Amino, Alkylamino, Dialkylamino und $-COOR^{60}$, wobei R^{60} wie oben definiert ist.

[0009] Diese Erfindung liefert auch Verbindungen zum Inhibieren des Tumorwachstums, indem eine wirksame Menge der hier beschriebenen tricyclischen Verbindungen einem Säuger (z. B. einem Menschen) verabreicht wird, der eine derartige Behandlung benötigt. Diese Erfindung liefert insbesondere Verbindungen zum Inhibieren des Wachstums von Tumoren, die ein aktiviertes Ras-Onkogen exprimieren, indem eine wirksame Menge der oben beschriebenen Verbindungen verabreicht wird. Beispiele für Tumoren, die inhibiert werden können, schließen Lungenkrebs (z. B. Lungenadenocarcinom), Bauchspeicheldrüsenkrebs (z. B. Pankreas-carcinom, wie beispielsweise exokrines Pankreas-carcinom), Colonkrebs (z. B. colonrektale Carcinome wie beispielsweise Colonadenocarcinom und Colonadenom), myeloide Leukämien (beispielsweise akute myelogene Leukämie (AML)), Schilddrüsenfollikelkrebs, myelodysplastisches Syndrom (MDS), Blasen-carcinom und Epidermal-carcinom ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0010] Es wird angenommen, dass diese Erfindung auch Verbindungen zum Inhibieren sowohl gutartiger als auch bösartiger proliferierender Krankheiten liefert, bei denen Ras-Proteine als Ergebnis von onkogener Mutation in anderen Genen irrtümlich aktiviert werden, d. h. das Ras-Gen selbst wird nicht durch Mutation zu einer onkogenen Form aktiviert, wobei die Inhibierung durch Verabreichen einer wirksamen Menge der hier beschriebenen tricyclischen Verbindungen an einen Säuger (z. B. einen Menschen) erfolgt, der diese Behand-

lung benötigt. Die gutartige proliferierende Störung Neurofibromatose oder Tumore, bei denen Ras aufgrund von Mutation oder Überexprimierung von Tyrosinkinase-Onkogenen (z. B. neu, src, abl, lck und fyn) aktiviert wird, können beispielsweise durch die hier beschriebenen tricyclischen Verbindungen inhibiert werden.

[0011] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren Farnesylproteintransferase und die Farnesylierung des Onkogenproteins Ras. Diese Erfindung liefert ferner Verbindungen zum Inhibieren von Ras-Farnesylproteintransferase in Säugetieren, insbesondere Menschen, indem eine wirksame Menge der oben beschriebenen tricyclischen Verbindungen verabreicht wird. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen an Patienten zum Inhibieren von Farnesylproteintransferase ist zur Behandlung der oben beschriebenen Krebse brauchbar.

[0012] Die erfindungsgemäß brauchbaren tricyclischen Verbindungen inhibieren das abnormale Wachstum von Zellen. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen durch die Inhibierung der G-Proteinfunktion wie Ras p21 wirken können, indem die G-Protein-Isoprenylierung blockiert wird, wodurch sie zur Behandlung proliferierender Krankheiten wie Tumorwachstum und Krebs brauchbar sind. Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, wird angenommen, dass diese Verbindungen Ras-Farnesylproteintransferase inhibieren und somit antiproliferierende Aktivität gegen Ras-transformierte Zellen zeigen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0013] Auf alle hier genannten Veröffentlichungen wird hier ausdrücklich in vollem Umfang Bezug genommen.

[0014] Die folgenden Begriffe werden hier wie nachstehend definiert verwendet, wenn nicht anders angegeben:

"MS" steht für Massenspektrum;

"MH⁺" steht für das Molekülion plus Wasserstoff des Moleküls in dem Massenspektrum;

"Bu" steht für Butyl;

"Et" steht für Ethyl;

"Tr" steht für Trityl (d.h. Triphenylmethyl);

"Me" steht für Methyl;

"Ph" steht für Phenyl;

"BOC" steht für t-Butoxycarbonyl;

"Fmoc" steht für 9-Fluorenylmethoxycarbonyl;

"Alkyl" (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) steht für gradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten und enthält 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls mit einer, zwei oder drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen (z.B. -CF₃), Amino, Alkylamino, Dialkylamino, N-Acylalkylamino, N-Alkyl-N-acylamino oder -S(O)_m-alkyl (wobei m 0, 1 oder 2 ist) und wobei der Alkylanteil der optionalen Gruppen wie oben definiert ist;

"Alkenyl" steht für eine gradkettige und verzweigte Kohlenstoffkette mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und enthält 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome;

"Alkynyl" steht für gradkettige und verzweigte Kohlenstoffkette mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung und enthält 2 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome;

"Aralkyl" steht für eine Alkylgruppe, wie oben definiert, in der ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Arylgruppen wie nachfolgend definiert (z.B. Benzyl und Diphenylmethyl) ersetzt worden sind;

"Aryl" (einschließlich des Arylanteils von Aryloxy und Aralkyl) steht für eine monocyclische, bicyclische oder tricyclische carbocyclische Gruppe, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring wie Phenyl, Naphthyl, Phenanthryl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl aufweist, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind und die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus: (1) Halogen, (2) Alkyl (z.B. C₁- bis C₆-Alkyl), (3) Hydroxy, (4) Alkoxy (z.B. C₁-bis C₆-Alkoxy), (5) -CN, (6) Phenyl, (7) Phenoxy, (8) -CF₃, (9) Amino, (10) Alkylamino, (11) Dialkylamino, (12) Aryl, (13) Aralkoxy, (14) Aryloxy, (15) -S(O)_m-Aryl (wobei m 0, 1 oder 2 ist), (16) -COOR⁶⁰ (wobei R⁶⁰ wie oben definiert ist), (17) -NO₂ oder (18) substituiertem C₁-C₆-Alkyl, wobei die Alkylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus (a) Amino, (b) Alkylamino, (c) Dialkylamino, (d) Aryl, (e) N-Acylalkylamino, (f) N-Alkyl-N-acylamino, (g) N-Aralkyl-N-acylamino, (h) Hydroxy, (i) Alkoxy, (j) Halogen (z.B. CF₃) oder (k) Heterocyκλοalkyl mit der Maßgabe, dass, wenn es zwei oder mehr Hydroxy-,

Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminosubstituenten an der substituierten C₁-C₆-Alkylgruppe gibt, sich die Substituenten an verschiedenen Kohlenstoffatomen befinden; oder alternativ die Arylgruppe über benachbarte Atome unter Bildung eines kondensierten Ringes kondensiert sein kann, der bis zu vier Kohlenstoff- und/oder Heteroatome enthält (z.B. Methylendioxyphenyl, Indanyl, Tetralinyl, Dihydrobenzofuranlyl);

"Aralkoxy" steht für eine Aralkylgruppe, wie oben definiert, in der die Alkyleinheit über ein Sauerstoffatom kovalent an ein benachbartes Strukturelement gebunden ist, z.B. Benzylloxy;

"Aryloxy" steht für eine Arylgruppe, wie oben definiert, die über ein Sauerstoffatom kovalent an ein benachbartes Strukturelement gebunden ist, z.B. Phenoxy;

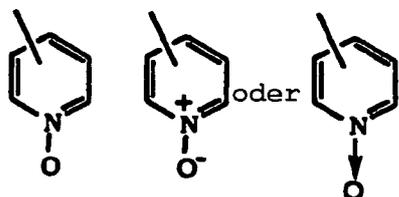
"Arylthio" steht für eine Arylgruppe wie oben definiert, die über ein Schwefelatom kovalent an ein benachbartes Strukturelement gebunden ist, z.B. Phenylthio;

"Cycloalkyl" steht für einen gesättigten oder ungesättigten nicht-aromatischen carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

"Halogen" steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod;

"Heterocycloalkyl" steht für einen gesättigten oder ungesättigten nicht-aromatischen carbocyclischen Ring, der 3 bis 15 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatome und 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus O, S, -SO₂- oder NR⁹⁵ enthält (zu brauchbaren Heterocycloalkylgruppen gehören Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropranyl, Dihydropranyl, Tetrahydrothienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Dioxanyl, Morpholino, Diaza-2,2,2-bicyclooctan usw.), wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring gegebenenfalls mit einer, zwei, drei oder mehr Gruppen substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Halogenalkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, -S(O)_m-Aryl (wobei m 0, 1 oder 2 ist und Aryl oben definiert ist), -C(O)R⁹ (wobei R⁹ wie oben definiert ist), oder einem Acylrest einer natürlich vorkommenden Aminosäure; und

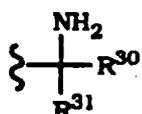
"Heteroaryl" (einschließlich des Heteroarylanteils von Heteroarylalkyl) steht für eine monocyclische, bicyclische oder tricyclische Gruppe, die 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthält und ein oder mehrere (vorzugsweises 1 bis 3) Heteroatome ausgewählt aus O, S oder N aufweist, wobei die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbrechen und eine ausreichende Anzahl an delokalisierten pi-Elektronen aufweisen, um aromatischen Charakter zu liefern, wie Triazolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Thienyl, Furanyl, Imidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzofuranlyl, Benzopyranlyl, Benzothienyl, Thiazolyl, Indolyl, Naphthyridinyl oder Pyridyl-N-oxid, wobei Pyridyl-N-oxid folgendermaßen wiedergegeben werden kann:



wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Heteroatome der cyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind und die cyclische Gruppe gegebenenfalls mit 1, 2, 3 oder mehr Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, -NO₂, -CF₃, Amino, Alkylamino, Dialkylamino und -COOR⁶⁰, wobei R⁶⁰ wie oben definiert ist (z.B. Benzyl).

[0015] Der hier verwendete Ausdruck "tertiäre Aminbase" bedeutet DMAP, Pyridin oder ein Trialkylamin wie Et₃N oder Hünigsche Base, und "Hydridreduktionsmittel" bedeutet ein Metallhydridreagenz wie NaBH₄, Red-Al, DIBAL-H, L-Selectrid, Vitrid, LiBH₄, LiAlH₄, LiAl(OtBu)₃H, NaCNBH₃, DMAB, Zinkborhydrid, Calciumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid, eine Kombination von LiBH₄ und ZnBr₂ oder eine Kombination von NaBH₄ und LiCl.

[0016] Der Begriff "Acylrest einer natürlichen vorkommenden Aminosäure" bedeutet eine Gruppe der Formel -C(O)-R²⁹, wobei R²⁹ eine Gruppe der Formel



ist, wobei R³⁰ und R³¹ die restlichen Anteile der Aminosäure sind. Beispielsweise können R³⁰ und R³¹ unabhängig ausgewählt sein aus H, Alkyl oder M-substituiertes Alkyl, wobei M HO-, HS-, CH₃S-, -NH₂, Phenyl, p-Hydroxyphenyl, Imidazolyl oder Indolyl ist, so dass HO-C(O)-R²⁹ eine Aminosäure ist, die ausgewählt ist aus Alanin, Glycin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tryptophan, Methionin, Serin, Threonin, Histidin, Cystein

oder Tyrosin.

[0017] Die folgenden Lösungsmittel und Reagenzien werden hier durch die angegebenen Abkürzungen bezeichnet: Tetrahydrofuran (THF); Ethanol (EtOH), Methanol (MeOH), Essigsäure (HOAc oder AcOH), Ethylacetat (EtOAc), N,N-Dimethylformamid (DMF), Trifluoressigsäure (TFA), Trifluoressigsäureanhydrid TFAA), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Triethylamin (Et₃N), Diethylether (Et₂O), Ethylchlorformiat (ClCO₂Et), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DEC), N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HATU), Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N,N-Dimethylamino-pyridin (DMAP), Diisopropylethylamin (Hünigsche Base), [2-(t-Butoxy-carbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril] (BOC-ON), 9-Fluorenylmethylchlorformiat (FMOC-Cl), Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al), Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H), Lithiumtri-sec-butylborhydrid (L-selectrid), Dichlormethan (DCM), Diisopropylcarbodiimid (DIC) und N,N-Dimethylacetamid (DMA).

[0018] In das Ringsystem gezeichnete Linien zeigen, dass die angegebene Bindung an irgendeines der substituierbaren Ringkohlenstoffatome gebunden sein kann.

[0019] Bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen können in unterschiedlichen isomeren Formen (z.B. Enantiomeren, Diastereomeren oder geometrischen Isomeren) vorliegen. Beispielsweise können Verbindungen der Formel (1.0), in denen X CH oder N ist, ein chirales Zentrum am C11 des tricyclischen Anteils des Moleküls aufweisen, wobei der C11-Kohlenstoff die absolute S- oder R-Konfiguration aufweisen kann, und verschiedene Substituentengruppen, z.B. R¹, R², können auch chirale Zentren enthalten. Die Erfindung bezieht alle derartigen Isomere ein, sowohl in reiner Form als auch in Mischungen, einschließlich racemischen Mischungen. Bei den Verbindungen der Formel (1.0) kann das Kohlenstoffatom, an den die R²-Gruppe gebunden ist, in der R- oder S-Konfiguration vorliegen. Während im Allgemeinen für solche Verbindungen der Formel (1.0) nur eine Konfiguration gezeigt ist, bezieht die Erfindung alle derartigen Isomere ein, sowohl in reiner Form als auch in Mischungen, einschließlich racemischen Mischungen. Enol-Formen sind ebenfalls eingeschlossen, genauso wie sowohl die E- als auch Z-Isomeren der Verbindungen, die eine Doppelbindung enthalten (z.B. Verbindungen, in denen R² eine substituierte Alkenylgruppe ist).

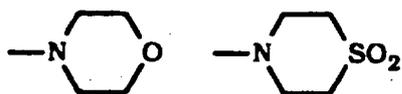
[0020] Bestimmte tricyclische Verbindungen sind von saurer Natur, z.B. in solche Verbindungen, die eine Carboxyl- oder phenolische Hydroxylgruppe besitzen. Diese Verbindungen können pharmazeutisch annehmbare Salze bilden. Beispiele für solche Salze können Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze einschließen. Auch Salze, die mit pharmazeutisch annehmbaren Amininen wie Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, N-Methylglucamin und dergleichen gebildet werden, kommen in Frage.

[0021] Bestimmte basische tricyclische Verbindungen bilden auch pharmazeutisch annehmbare Salze, z.B. Säureadditionssalze und quartäre Salze. Pyridostickstoffatome können beispielsweise Salze mit starker Säure bilden, während Verbindungen mit basischen Substituenten wie Aminogruppen auch Salze mit schwächeren Säuren bilden. Beispiele für brauchbare Säuren für die Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Zitronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäure und andere Mineral- und Carbonsäuren, die Fachleuten wohl bekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt gebracht wird, um in herkömmlicher Weise ein Salz zu erzeugen. Die freien Basenformen können durch Behandlung des Salzes mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung wie mit verdünnter wässriger NaOH, Kaliumcarbonat, Ammoniak oder Natriumhydrogencarbonat regeneriert werden. Die freien Basenformen unterscheiden sich in bestimmten physikalischen Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln ein wenig von ihren jeweiligen Salzformen, aber die Säure- und Basensalze sind ansonsten für erfindungsgemäße Zwecke zu ihren jeweiligen freien Basenformen äquivalent.

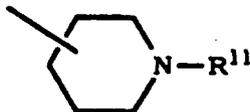
[0022] Alle derartigen Säure- und Basensalze sollen pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Umfangs der Erfindung sein, und alle Säure- und Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als äquivalent zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen angesehen.

[0023] Fachleute werden erkennen, dass wenn x in Formel 82.0 größer als 1 ist (z.B. 2, 3, 4, 5 oder 6), jedes R^a und R^b für jeden Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, unabhängig ausgewählt ist. Daher können jedes R^a und R^b an benachbarten Kohlenstoffatomen gleich oder verschieden sein.

[0024] Beispiele für R¹, wobei R¹ eine Gruppe der Formel (82.0) ist, schließen Verbindungen der Gruppe D ein, wobei D -C(O)-CH₂-R⁵, -C(O)-O-R⁵ oder -C(O)-NH-R⁵ ist, wobei R⁵ Pyridyl, Pyridyl-N-oxid,



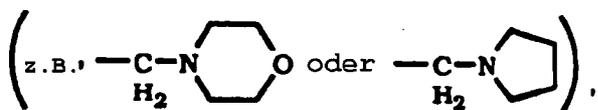
oder eine Piperidinylgruppe mit der Formel



ist, wobei R^{11} für H, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Halogenalkyl oder $-C(O)-R^9$ steht, wobei R^9 C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy oder $-NH$ (R^{10}) ist, wobei R^{10} H oder Alkyl ist, oder die Gruppe $-C(O)-R^9$ für einen Acylrest einer natürlich vorkommenden Aminosäure steht.

[0025] R^1 -Substituenten schließen solche Substituenten der Formel (82.0) ein, in denen

- T ausgewählt ist aus $-C(O)-$, $-SO_2$, oder $-C(O)-C(O)-$,
- x 0, 1 oder 2 (z.B. 0 oder 1) ist,
- R^a und R^b unabhängig ausgewählt sind aus (1) H, (2) $NH\{C(O)\}_z R^{60}$, wobei z 0 oder 1 ist (z.B. z 1 ist) und R^{60} Alkyl (z.B., Methyl) ist, (3) $-(CH)_w S(O)_m R^{60}$, wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist (z.B. w 0, 1 oder 2, beispielsweise 2 ist), m 0, 1 oder 2 (z.B. 0 oder 2) ist und R^{60} Alkyl (z.B. Methyl) ist, (4) Alkyl (z.B. Methyl) oder (5) C_1 - bis C_6 -Alkoxy (z.B. $-OCH_3$), oder R^a und R^b zusammengenommen für Cycloalkyl (z.B. Cyclopentyl oder Cyclopropyl) oder =O stehen; und
- R^{92} ausgewählt ist aus (1) H, (2) Aryl (z.B. Phenyl oder Naphthyl), (3) substituiertes Aryl, z.B. Aryl mit Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus (i) Alkoxy (z.B. $-OCH_3$), (ii) Methylendioxy, (iii) Aralkoxy (z.B. Benzylloxy), (iv) Aryloxy (z.B. Phenoxy, d.h. C_6H_5O-), (v) Alkyl (z.B. $-CH(CH_3)_2$), (vi) Halogen (z.B. Cl), (vii) Aryl (z.B. Phenyl) oder (viii) Alkyl substituiert mit einem Heterocycloalkylring

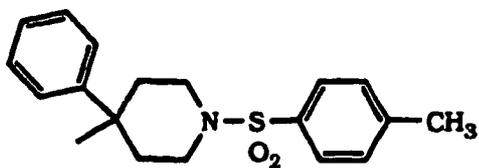


(4) Aralkyl (z.B. Benzyl und Diphenylmethyl), (5) Aryloxy (z.B. Phenoxy), (6) Arylthio (z.B. C_6H_5S-), (7) Alkyl (z.B. Methyl), (8) Heteroaryl (z.B. Pyridyl-N-oxid, Indolyl, Thienyl, Chinolinyl, Benzothienyl und Pyridyl), (9) substituiertes Heteroaryl, z.B. Heteroaryl mit Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus (i) Aryl (z.B. Phenyl), (ii) Alkyl (z.B. Methyl), (iii) Alkoxy (z.B. Methoxy), (iv) Amino (z.B. $-NH_2$) oder (v) Aralkyl (z.B. Benzyl), (10) substituiertes Heterocycloalkyl, z.B. Heterocycloalkyl mit Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus (i) Aryl (z.B. Phenyl) oder (ii) $-S(O)_m$ -Aryl, wobei beispielsweise m 2 ist und Aryl für mit Methyl substituiertes Phenyl steht, oder (11) substituiertes Alkyl, z.B. Alkyl mit Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus $-S(O)_m$ -Alkyl, wobei m 0, 1 oder 2 ist (z.B. Ethyl substituiert mit $-SO_2CH_3$ oder $-SCH_3$).

[0026] Beispiele für substituierte Arylgruppen für R^{92} schließen Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl (d.h. $(CH_3O)_2C_6H_4$), Methylendioxyphenyl, Benzylloxyphenyl, Phenoxyphenyl (d.h. $C_6H_5OC_6H_4$), $C_6H_4CH(CH_3)_2$, Chlorphenyl, Dichlorphenyl und Phenylphenyl (d.h. Biphenyl, $C_6H_5C_6H_4$) ein.

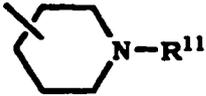
[0027] Beispiele für substituierte Heteroaryle für R^{92} schließen mit einer Phenylgruppe und einer Methylgruppe substituiertes Thiazol, mit $-NH_2$ substituiertes Thiazol und mit Benzyl am Stickstoff substituiertes Indol ein.

[0028] Beispiele für substituierte Heterocycloalkylgruppen für R^{92} schließen den Substituenten



ein.

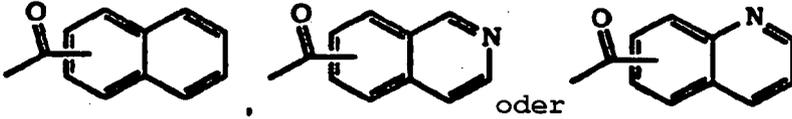
[0029] Vorzugsweise ist R¹ ausgewählt aus (1) einer Gruppe der Formel -C(O)-CH₂-R¹¹, wobei R⁵



ist, oder

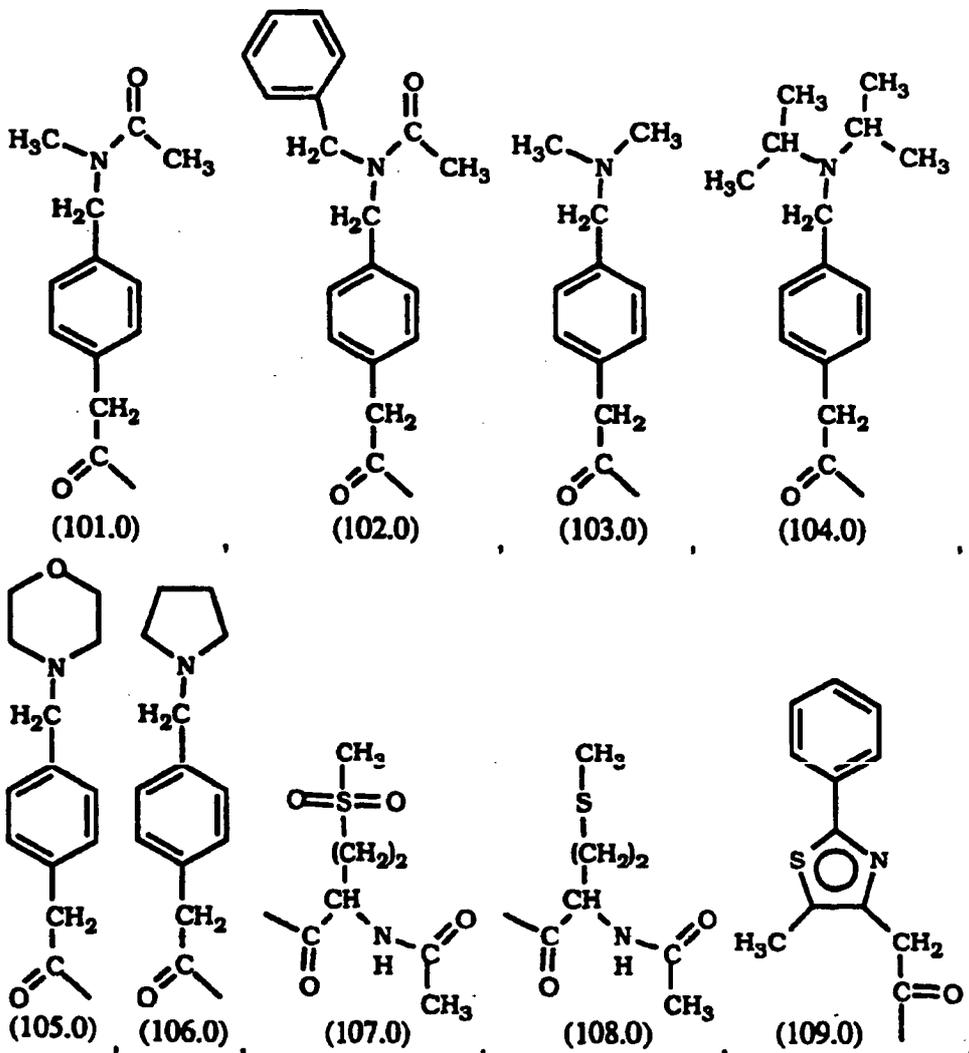
(2) einer Gruppe der Formel (82.0), in der T -C(O)- ist, x 1 oder 2 ist und R⁹² Aryl oder Heteroaryl ist.

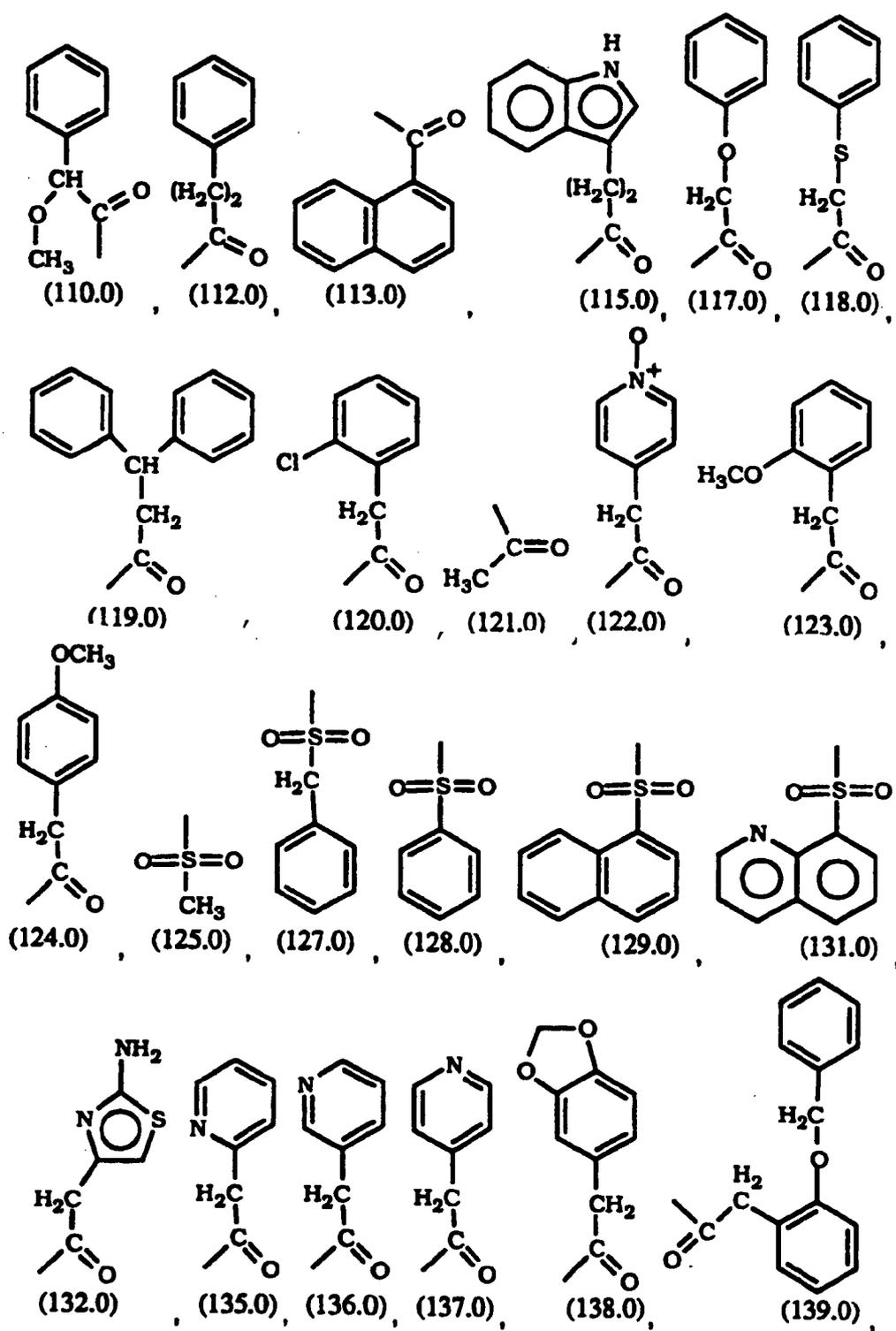
[0030] Beispiele für R¹, in denen R¹ eine Gruppe der Formel (82.0) ist, schließen auch Gruppen der Formel

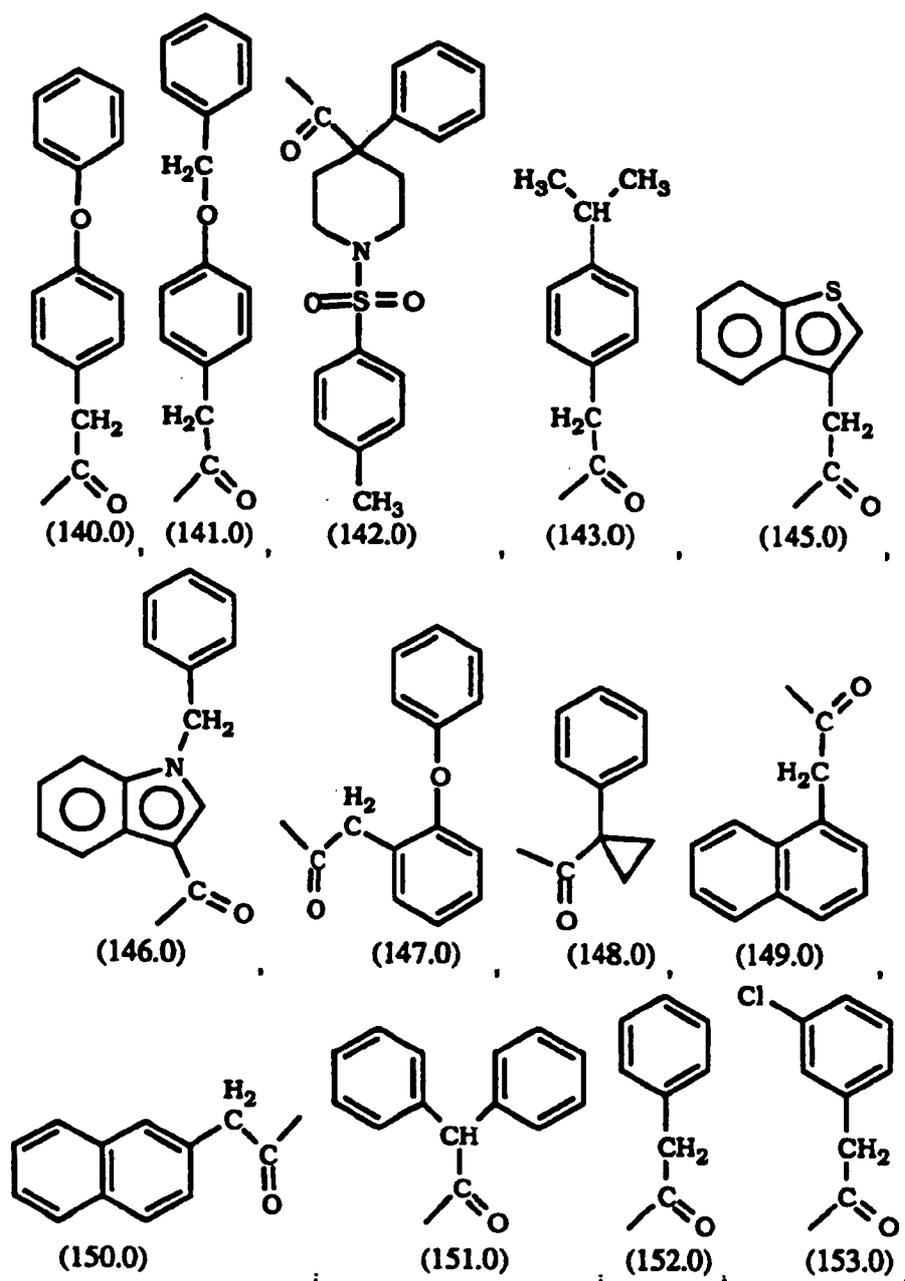


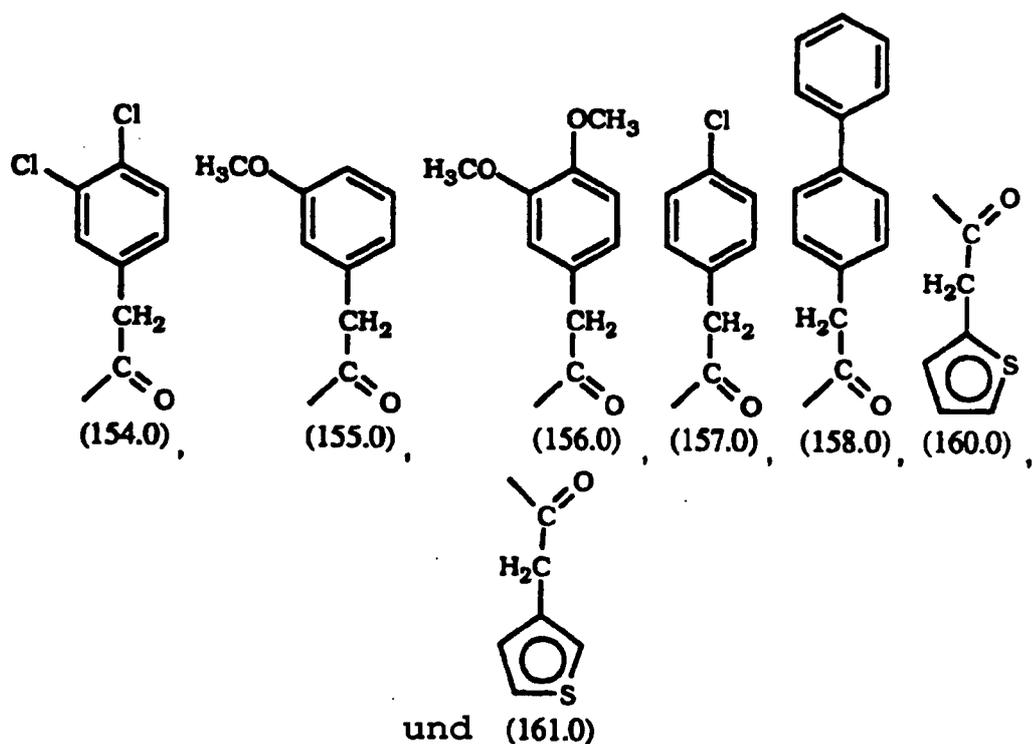
ein.

[0031] Beispiele für R¹, in denen R¹ eine Gruppe der Formel (82.0) ist, schließen auch Gruppen der Formel



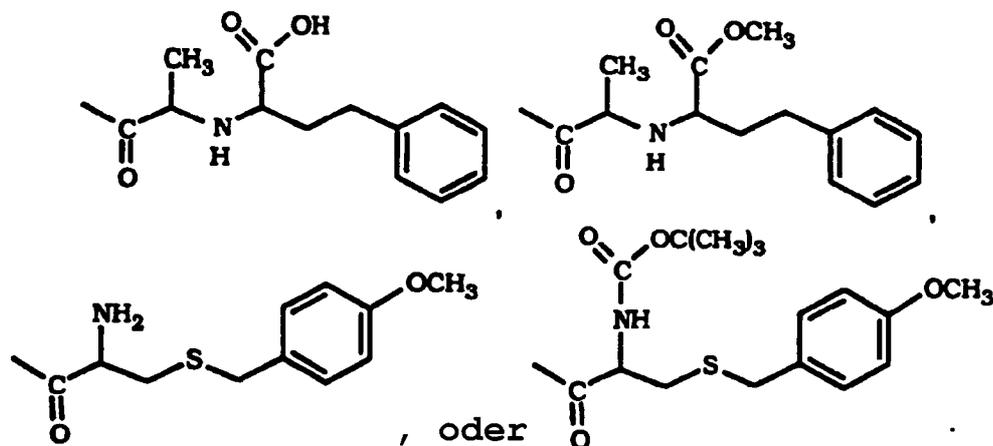






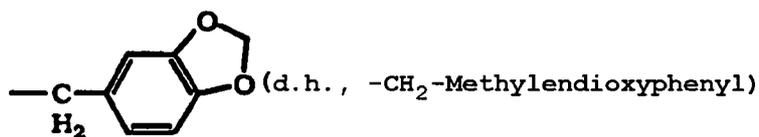
ein.

[0032] Zu Beispielen für R^1 gehören auch Gruppen, die ausgewählt sind aus



[0033] Beispiele für R^2 schließen die Gruppen (1) $-C(O)NR^6R^7$ (siehe beispielsweise nachstehend Formel 84.0) und (2) substituiertes Alkyl ein, bei dem der Substituent $-C(O)NR^6R^7$ ist (z.B. $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$, siehe beispielsweise nachstehend Formel 86.0). Beispiele für R^6 und R^7 für diese Gruppen schließen (1) H; (2) substituiertes Alkyl, beispielsweise Alkyl mit Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus (i) $-\text{CN}$, (ii) Cycloalkyl (z.B. Cyclopropyl und Cyclohexyl), (iii) Alkoxy (z.B. Methoxy), (iv) $-\text{S}$ -Alkyl (z.B. $-\text{SCH}_3$), (v) Aryl (z.B. Phenyl und Naphthyl), (vi) substituiertes Aryl (z.B. Chlorphenyl, Nitrophenyl und Methoxyphenyl), (vii) Heterocycloalkyl (z.B. Tetrahydrofuranyl), (viii) Methylendioxyphenyl, (ix) $-\text{O}$ -Alkyl- O -alkyl (z.B. $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$), (3) Alkyl (z.B. Methyl, Isopropyl $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ und n -Butyl), (4) Cycloalkyl (z.B. Cyclopropyl), (5) Heteroarylalkyl (z.B. $-\text{CH}_2$ -Pyridyl, $-(\text{CH}_2)_3$ -Imidazolyl, $-\text{CH}_2$ -Thienyl und $-\text{CH}_2$ -Furanyl) und (6) Aralkyl ein, wobei die Arylgruppe substituiert ist (z.B. $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ und $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$).

[0034] Beispiele für substituierte Alkylgruppen für die obigen R^6 - und R^7 -Gruppen schließen $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2$ -Cyclopropyl, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2$ -Naphthyl, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $-\text{CH}_2$ -Tetrahydrofuranyl, $-\text{CH}_2$ -Cyclohexyl, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,



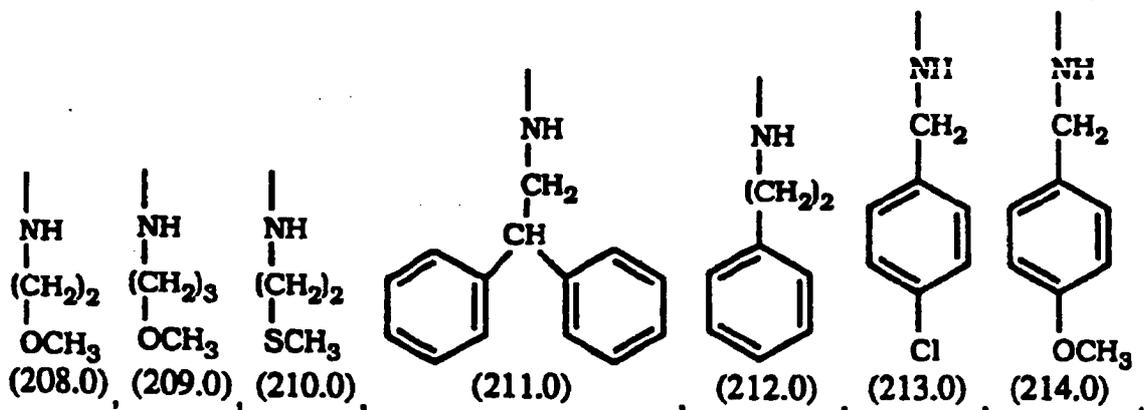
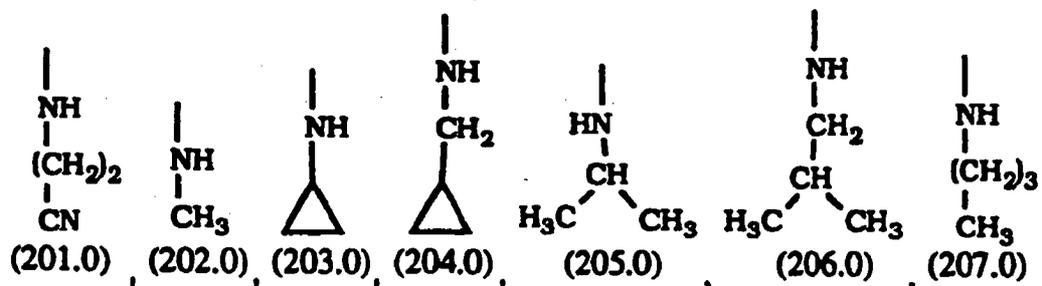
und -CH₂-Nitrophenyl ein.

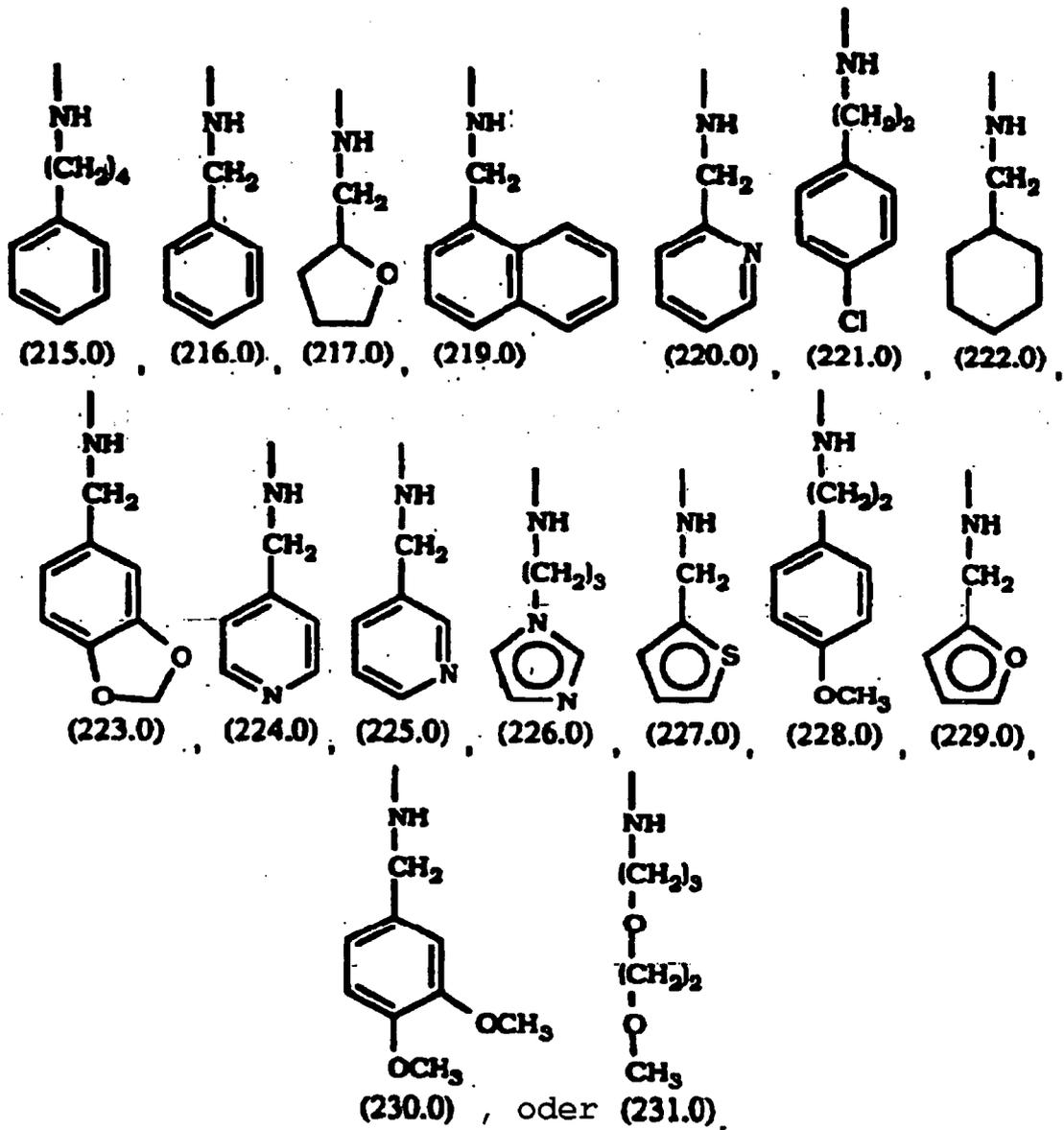
[0035] Vorzugsweise ist R² ausgewählt aus -C(O)NR⁶R⁷ oder -CH₂C(O)NR⁶R⁷, wobei R⁶ und R⁷ vorzugsweise unabhängig ausgewählt sind aus H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroarylalkyl oder Heteroaryl und R⁶ und R⁷ besonders bevorzugt ausgewählt sind aus H, Alkyl, Cycloalkyl oder Heteroarylalkyl.

[0036] Beispiele für R² schließen Gruppen mit der Formel:

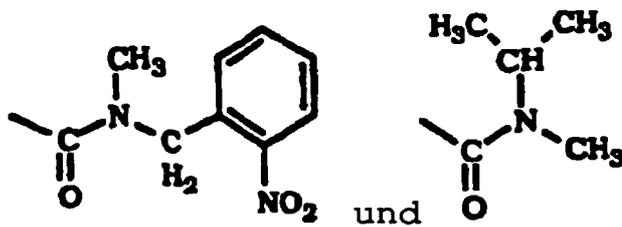


ein, wobei R⁶⁵ in den Formeln (84.0) und (86.0) ausgewählt ist aus



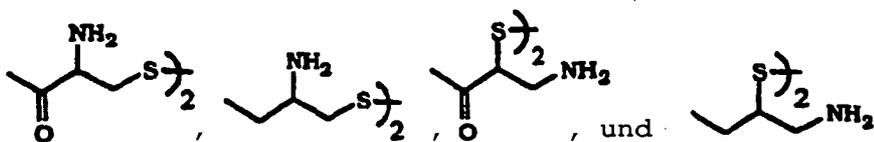


[0037] Beispiele für R²-Gruppen schließen auch



ein.

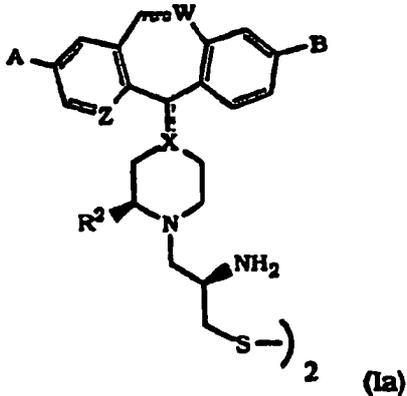
[0038] Fachleute erkennen, dass die Disulfiddimere von R¹ durch die Formeln



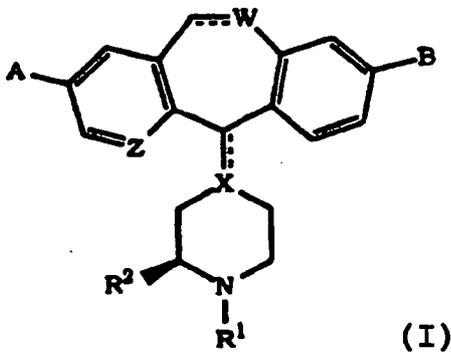
wiedergegeben werden können.

[0039] Bestimmte Verbindungen der Formel (1.0) enthalten Sulfhydrylgruppen (d.h. -CH₂SH), die reagieren

können, um Disulfidbindungen zu bilden, was zu dimeren Verbindungen führt. Ein Beispiel für solche Dimere sind Disulfide der Formel (Ia). Die Sulphydrylgruppen können auch mit anderen Thiolen wie Glutathion Disulfide bilden. Disulfide, die Disulfide der Formel (Ia) einschließen, aber nicht darauf begrenzt sind, liegen innerhalb des Umfangs der Erfindung und werden durch die Struktur der Formel (1.0) eingeschlossen.



[0040] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (1.0) sind in der breiteren Gruppe von Verbindungen mit der Formel (I) enthalten



wobei

A und B unabhängig ausgewählt sind aus H, Halogen oder C₁- bis C₆-Alkyl;

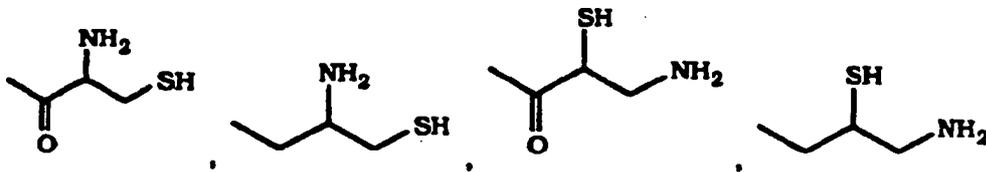
Z N oder CH ist;

W CH, CH₂, O oder S ist, wobei die punktierte Linie zu W für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn W CH ist;

X C, CH oder N ist, wobei die punktierte Linie, die X mit dem tricyclischen Ringsystem verbindet, für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn X C ist;

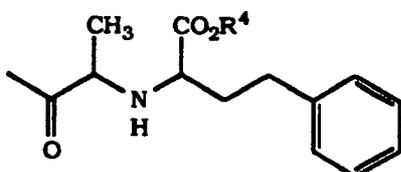
R¹ ausgewählt ist aus:

1) einer Gruppe mit der Formel:

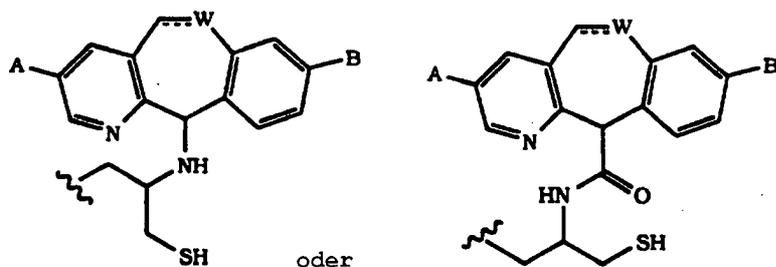


oder Disulfiddimeren davon;

2) einer Gruppe mit der Formel:

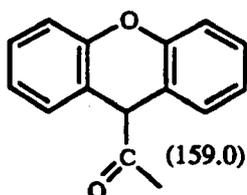


3) einer Gruppe mit der Formel:

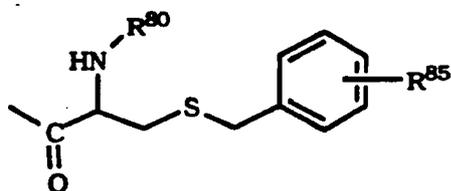


wobei W, A und B wie oben definiert sind;

4) einer Gruppe mit der Formel:

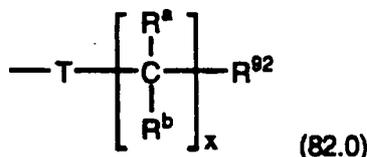


5) einer Gruppe mit der Formel:



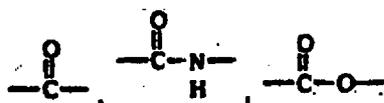
wobei R^{80} ausgewählt ist aus H oder $-C(O)OR^{90}$, wobei R^{90} eine C_1 - bis C_6 -Alkylgruppe (z.B. $-C(CH_3)_3$) ist und R^{85} eine C_1 - bis C_6 -Alkoxygruppe (z.B. $p-OCH_3$) ist, und

6) einer Gruppe mit der Formel:



worin

(a) T ausgewählt ist aus:



$-SO_2-$ oder einer Einfachbindung;

(b) x 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

(c) jedes R^a und jedes R^b unabhängig ausgewählt ist aus H, Aryl, Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Amino, Alkylamino, Heterocyloalkyl, $-COOR^{60}$, $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ (wobei z 0 oder 1 ist) oder $-(CH)_wS(O)_mR^{60}$ (wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist und m 0, 1 oder 2 ist); oder R^a und R^b zusammengenommen für Cycloalkyl, $=N-O$ -Alkyl, $=O$ oder Heterocycloalkyl stehen können, mit der Maßgabe, dass an demselben Kohlenstoffatom R^a nicht ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$, wenn R^b aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ ausgewählt ist, und mit der Maßgabe, dass, wenn T eine Einfachbindung ist, bei dem ersten Kohlenstoffatom, das R^a und R^b enthält, R^a und R^b nicht ausgewählt sind aus Alkoxy, Alkylamino, Amino oder $-NHR^{60}$ (d.h. $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$, wobei z 0 ist) (d.h. R^a und R^b an dem ersten Kohlenstoffatom, das an T gebunden ist, nicht Alkoxy, Alkylamino, Amino oder $-NHR^{60}$ sind, wenn T eine Einfachbindung ist); und

(d) R^{92} für H, Alkyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aralkoxy, Aralkyl, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl stehen kann; R^{60} für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht;

R^4 H oder C_1 - bis C_6 -Alkyl ist;

R^2 ausgewählt ist aus H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, C_1 - bis C_8 -Alkyl, C_2 - bis C_8 -Alkenyl, C_2 - bis C_8 -Alkynyl, substituiertem (C_1 - bis C_8)-Alkyl, substituiertem (C_2 - bis C_8)-Alkenyl, substituiertem (C_2 - bis C_8)-Alkynyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus:

1) Aryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, B-substituiertem Aryl, B-substituiertem Arylalkyl, B-substituiertem Heteroarylalkyl, B-substituiertem Heteroaryl oder B-substituiertem Heterocycloalkyl, wobei B ausgewählt ist aus C₁- bis C₄-Alkyl, -(CH₂)_nOR⁶, -(CH₂)_nNR⁶R⁷ und Halogen;

2) C₃- bis C₆-Cycloalkyl;

3) OR⁶-;

4) -SH oder -S(O)_tR⁶;

5) -NR⁶R⁷;

6) -N(R⁶)-C(O)R⁷;

7) -N(R⁶)-C(O)NR⁷R¹²;

8) -O-C(O)NR⁶R⁷;

9) -O-C(O)OR⁶;

10) -SO₂NR⁶R⁷;

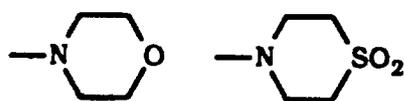
11) -N(R⁶)-SO₂-R⁷;

12) -C(O)NR⁶N⁷ und

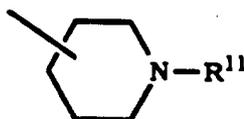
13) -C(O)OR⁶ und

mit der Maßgabe, dass, wenn R¹ D ist, R² nicht H ist, und wenn R¹ D ist und R² C₁- bis C₈-Alkyl ist, die Substituenten an der Alkylgruppe nicht Substituenten 3), 4), 5), 9) oder 13) sind,

wobei D -C(O)-CH₂-R⁵, -C(O)-O-R⁵ oder -C(O)-NH-R⁵ ist, wobei R⁵ Pyridyl, Pyridyl-N-oxid,



oder eine Piperidinylgruppe mit der Formel



ist, in der R¹¹ für H, C₁- bis C₆-Alkyl, Halogenalkyl oder -C(O)-R⁹ steht, wobei R⁹ C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy oder -NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist, oder die Gruppe -C(O)-R⁹ für einen Acylrest einer natürlich vorkommenden Aminosäure steht;

R⁶, R⁷ und R¹² unabhängig ausgewählt sind aus H, C₁- bis C₄-Alkyl, (C₃- bis C₆)-Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl (d.h. Aralkyl), Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, substituiertem C₁- bis C₄-Alkyl, substituiertem (C₃- bis C₆)-Cycloalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl oder substituiertem Heterocycloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten (z.B. 1-3) aufweisen, die ausgewählt sind aus: C₁- bis C₄-Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, -NO₂, C₃- bis C₁₀-Alkoxyalkoxy (z.B. -O-(C₁-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl), (C₃- bis C₆)-Cycloalkyl (z.B. Cyclopropyl oder Cyclohexyl), Aryl, -CN, Nitrophenyl, Methylendioxyphenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Halogen, -OH, -C(O)R¹⁹, -C(O)NR⁶R⁷, -N(R⁶)C(O)R¹⁴, -S(O)_tR¹⁴ (z. B. -S-(C₁-C₄-Alkyl und -SO₂R¹⁴) oder -NR⁹⁵R¹⁵, mit der Maßgabe, dass R⁶, R⁷ und R¹² nicht -CH₂OH oder -CH₂NR⁹⁵R¹⁵ sind, wenn R⁶, R⁷ oder R¹² direkt an ein Heteroatom gebunden sind, und mit der weiteren Maßgabe, dass R⁶ nicht H ist für Gruppen 4) und 9) und R⁷ nicht H ist für Gruppe 6);

gegebenenfalls, wenn R⁶ und R⁷ an denselben Stickstoff gebunden sind, R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden, der gegebenenfalls O, NR⁶ oder S(O)_t enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

gegebenenfalls, wenn R⁷ und R¹² an denselben Stickstoff gebunden sind, R⁷ und R¹² zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocycloalkylring bilden, der gegebenenfalls O, NR⁶ oder S(O)_t enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

R⁹⁵ und R¹⁵ unabhängig H, C₁- bis C₄-Alkyl oder Arylalkyl sind;

R¹⁴ C₁- bis C₄-Alkyl, Aryl oder Arylalkyl ist;

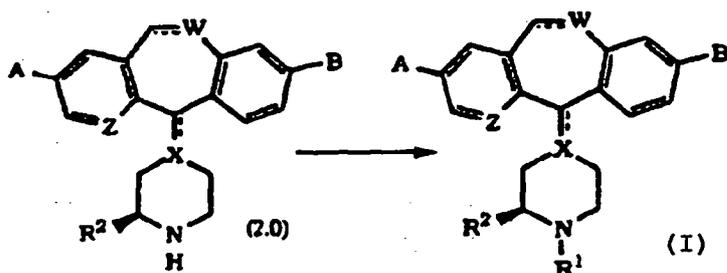
n = 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und

t = 0, 1 oder 2 ist;

oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0041] Erfindungsgemäße Verbindungen und solche mit der Formel (I) können im Allgemeinen aus einem Amin der Formel (2.0) hergestellt werden, wie in Reaktionsschema 1 gezeigt.

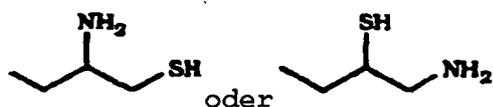
Reaktionsschema 1



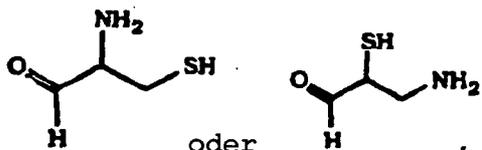
[0042] Für Verbindungen der Formel (I), bei denen R¹ und das Stickstoffatom, an den es gebunden ist, zusammen ein Amid enthalten, z. B. wenn R¹ -C(O)-CH₂-R⁵ ist, wird das Amin (2.0) in Gegenwart eines Kuppelungsmittels wie DEC, CDI oder DCC mit einer Carbonsäure der Formel R²⁰-C(O)-OH umgesetzt, wobei R²⁰-C(O)-R¹ ist. Die Reaktion wird in der Regel in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie DMF, THF oder CH₂Cl₂ bei einer Temperatur von -10 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei 0 °C bis 50 °C und besonders bevorzugt bei etwa Raumtemperatur durchgeführt. Wenn das Kuppelungsmittel DCC oder DEC ist, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart von HOBT und N-Methylmorpholin durchgeführt.

[0043] Alternativ kann das Amin (2.0) mit einer Verbindung der Formel R¹-L umgesetzt werden, wobei R¹ wie oben definiert ist und L eine Abgangsgruppe wie Cl, Br, I, -O-C(O)-R⁴⁰, wobei R⁴⁰ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist, oder eine Sulfonatgruppe der Formel -OSO₂-R²⁰ ist, wobei R²⁰ ausgewählt ist aus C₁- bis C₆-Alkyl, Phenyl, CF₃, Toly und p-Bromphenyl, um eine Verbindung der Formel (I) zu bilden. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer tertiären Aminbase wie Et₃N, DMAP, Pyridin oder Hünigsche Base durchgeführt.

[0044] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), bei denen R¹ und das Stickstoffatom, an den es gebunden ist, zusammen ein Amin enthalten, z.B. wenn R¹ eine Gruppe der Formel

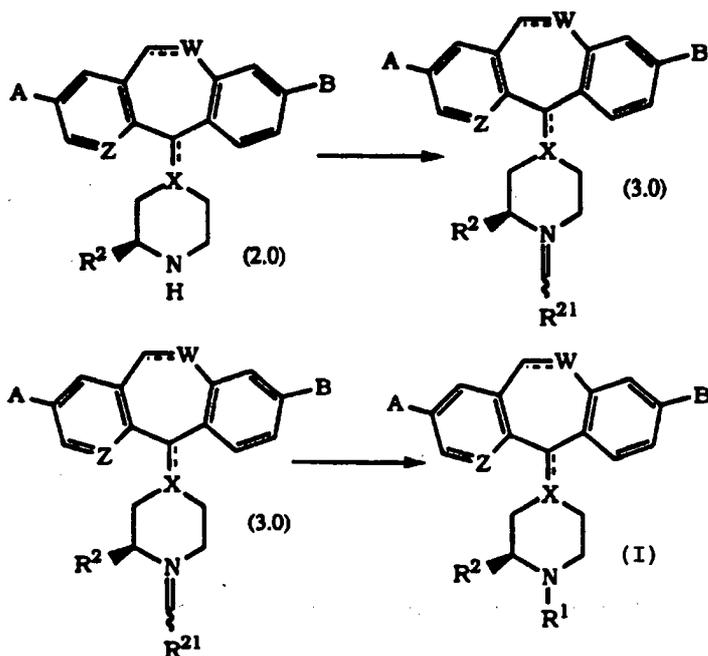


ist, wird das Amin (2.0) mit einem Aldehyd der Formel R²¹-CHO umgesetzt, wobei R²¹ so ausgewählt ist, dass R¹ R²¹-CH₂- entspricht, z.B. einem Aldehyd der Formel



um ein Imin der Formel (3.0) zu bilden, wobei R²¹ wie oben definiert ist, wie in Reaktionsschema 2 gezeigt. Die -NH₂- und -SH-Gruppen solcher Aldehyde sind in der Regel geschützt, z.B. als N-BOC- bzw. S-Tr-Gruppen. Das Imin (3.0) wird unter geeigneten Reaktionsbedingungen reduziert, um eine Verbindung der Formel (I) zu bilden. Vorzugsweise wird die Reaktion, unter Verwendung eines Hydridreduktionsmittels wie Natriumtriacetoxborhydrid oder NaCNBH₃, vorzugsweise in Gegenwart von Molekularsieben durchgeführt.

Reaktionsschema 2

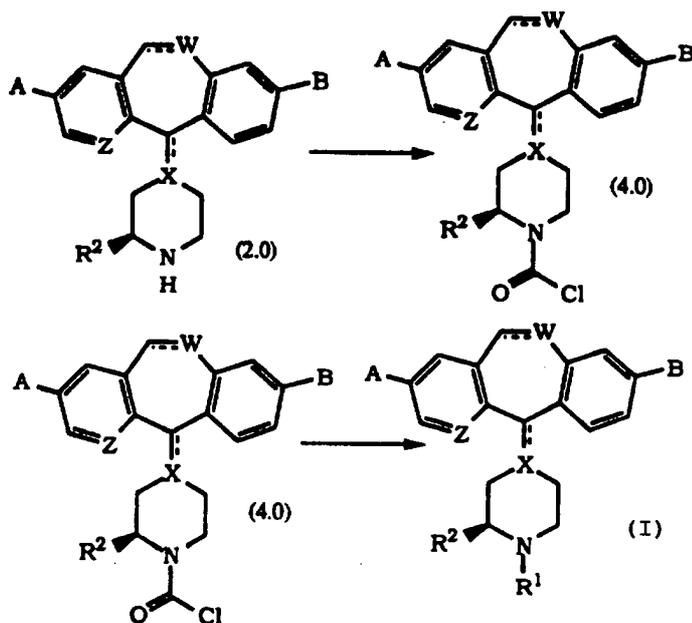


[0045] Beim Durchführen der oben beschriebenen Reaktionen, bei denen R¹ eine chemisch reaktive Gruppe wie eine Aminthiolgruppe enthält, müssen solche Gruppen im Allgemeinen mit einer geeigneten Schutzgruppe geschützt werden, die später entfernt werden kann, um die Synthese einer Verbindung der Formel (I) zu vervollständigen. Beispielsweise können Amine vorzugsweise mit der BOC-Schutzgruppe geschützt werden, während Thiole mit der Trityl-Schutzgruppe (d.h. Triphenylmethyl) geschützt werden können. Das Entschützen, d.h. die Entfernung dieser Schutzgruppen, ist dann im Allgemeinen die letzte Stufe bei der Synthese solcher Verbindungen der Formel (I).

[0046] Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), bei denen R¹ -C(O)-NH-R⁵ ist, wird eine Verbindung der Formel (2.0) in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF, THF oder CH₂Cl₂ unter Verwendung von in der Technik wohl bekannten Verfahren mit einem Isocyanat der Formel R⁵-N=C=O umgesetzt.

[0047] Alternativ wird ein Amin (2.0) mit Phosgen umgesetzt, um ein Chlorformiat-Intermediat der Formel (4.0) zu bilden, wie in Reaktionsschema 3 gezeigt. Das Chlorformiat (4.0) wird im Allgemeinen nicht isoliert und wird mit einem Amin der Formel R⁵-NH₂ umgesetzt, wobei R⁵ wie oben definiert ist, um eine Verbindung der Formel (I) zu bilden, in der R¹ -C(O)-NH-R⁵ ist.

Reaktionsschema 3



[0048] Verbindungen der Formel (I), bei denen R¹ -C(O)-O-R⁵ ist, können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (2.0) in Gegenwart einer Base wie einer tertiären Aminbase mit einem Chlorformat in der Formel R⁵-O-C(O)Cl umgesetzt wird, wobei R⁵ wie oben definiert ist, um eine Verbindung der Formel (I) zu bilden. Alternativ kann eine Verbindung (I), in der R¹ -(O)-O-R⁵ ist, hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (4.0) mit einem Alkohol der Formel R⁵-OH umgesetzt wird.

[0049] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können unter Verwendung von Standardreaktionsbedingungen in andere Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel (I), in der R² -CO₂H ist (d.h. -C(O)OR⁶ und R⁶ ist H), durch Ozonolyse einer Verbindung der Formel (I), in der R² CH₂=CH- ist, gefolgt von Oxidation des resultierenden Aldehyds hergestellt werden.

[0050] Verbindungen der Formel (I), in der R² -C(O)-OR⁶ ist, wobei R⁶ von H verschieden ist, können aus einer Verbindung der Formel (I), in der R² -CO₂H ist, hergestellt werden, indem mit SOCl₂ oder Oxalylchlorid, danach mit einem Alkohol der Formel R⁶OH behandelt wird, wobei R⁶ wie oben definiert ist. Verbindungen der Formel (I), in der R² -C(O)NR⁶R⁷ ist, können ebenfalls nach im Wesentlichen demselben Verfahren, aber durch Ersetzen des Alkohols R⁶OH mit einem Amin der Formel R⁶R⁷NH hergestellt werden. Alternativ können Verbindungen der Formel (I), in der R² -C(O)NR⁶R⁷ ist, hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (I), in der R² -CO₂H ist, in der Gegenwart eines Kopplungsmittels wie DCC oder DEC mit einem Amin R⁶R⁷NH umgesetzt wird.

[0051] In analoger Weise können Verbindungen der Formel (I), in der R² Alkyl ist, das mit einer Gruppe der Formel -C(O)OR⁶ oder -C(O)NR⁶R⁷ substituiert ist, nach im Wesentlichen denselben Verfahren wie oben zur Bildung von Verbindungen beschrieben, in denen R² -CO₂H, -C(O)OR⁶ oder -C(O)NR⁶R⁷ ist, hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I), in der R² CH₂=CH- ist, durch eine geeignete Alkenylgruppe ersetzt wird (d.h. einer Gruppe der Formel -(CH₂)_p-CH=CH₂, wobei p 1, 2, 3, 4 usw. ist).

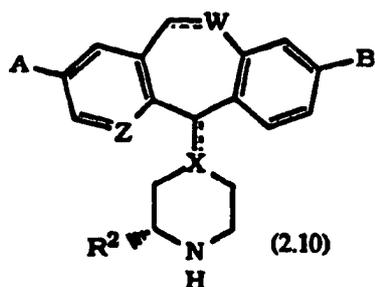
[0052] Verbindungen der Formel (I), in der R² einen Substituenten der Formel -S(O)_tR⁶ enthält, wobei t 1 oder 2 ist, können durch Oxidation einer analogen Verbindung der Formel (I), in der R² einen Substituenten der Formel -S(O)_tR⁶ enthält, wobei t 0 ist, unter Verwendung eines geeigneten Oxidationsmittels wie einer Persäure, vorzugsweise MCPBA hergestellt werden.

[0053] Fachleute werden erkennen, dass die obigen Umwandlungen in bestimmten Fällen wie solchen, bei denen R¹ eine Gruppe der Formel

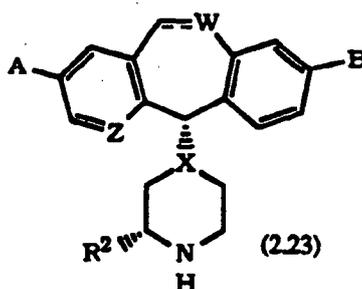
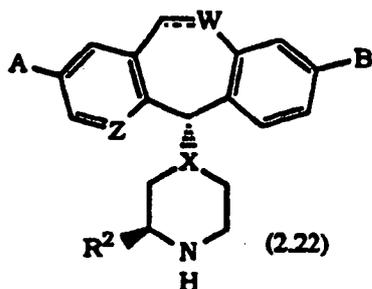
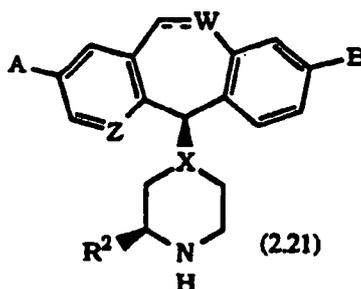
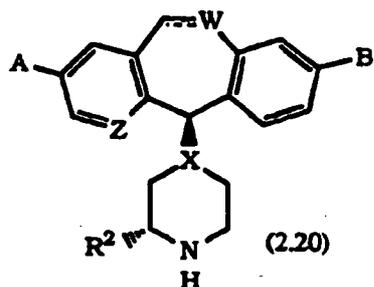


ist, erfordern können, dass die Oxidation vor der Einführung der R¹-Gruppe in Formel (I) durchgeführt wird.

[0054] Amine der Formel (2.0) können unter Verwendung geeigneter chiraler Ausgangsmaterialien in optisch aktiver Form hergestellt werden oder können alternativ unter Verwendung von racemischen Ausgangsverbindungen hergestellt werden, um eine Mischung von stereoisomeren Verbindungen zu ergeben, die anschließend durch Spaltung oder chirale HPLC getrennt werden kann, um die gewünschte Verbindung (2.0) zu ergeben. Beispielsweise sind Verbindungen (2.0) und (2.10) stereoisomere Amine, die durch klassische Spaltungstechniken unter Verwendung eines geeigneten spaltenden Mittels wie einer chiralen Säure getrennt werden können. Chirale Säuren als spaltende Mittel sind in der Technik wohl bekannt und schließen Verbindungen wie D- oder L-Äpfelsäure, D- oder L-Weinsäure, Di-p-toluoyl-D-Weinsäure, Di-p-toluoyl-L-Weinsäure, Di-benzoyl-D-Weinsäure und Di-benzoyl-L-Weinsäure ein. Alternativ können die stereoisomeren Amine (2.0) und (2.10) unter Verwendung einer chiralen HPLC-Säule nach Standardverfahren getrennt werden.



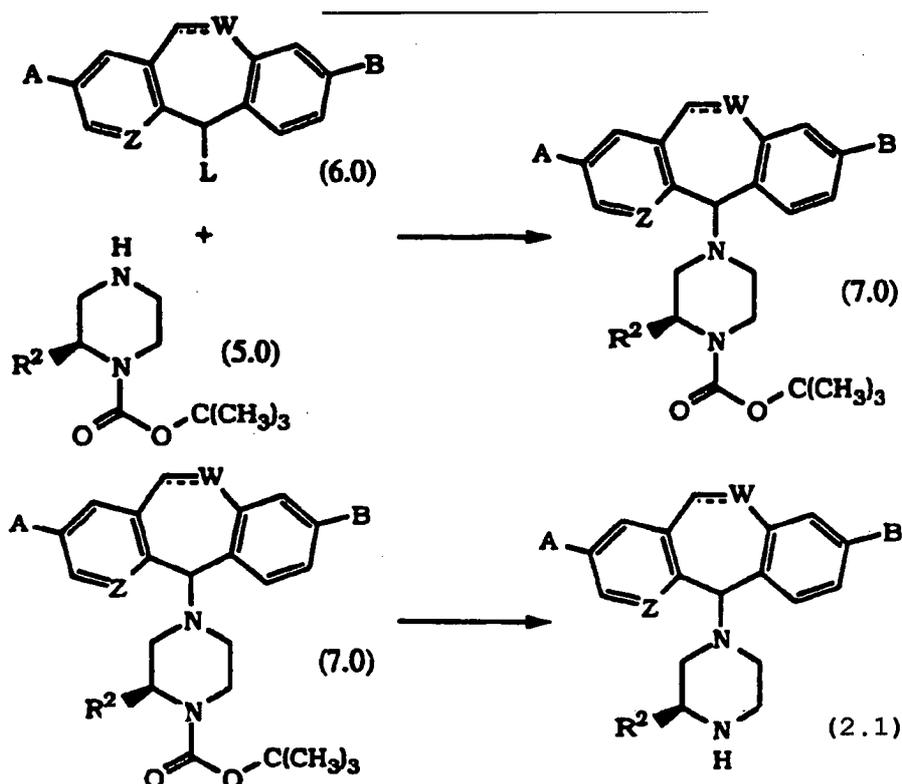
[0055] Im Falle von Verbindungen der Formel (2.0) und (2.10), in denen X N oder CH ist, können beispielsweise mindestens vier Stereoisomere der Verbindungen vorkommen, d.h. Verbindungen der Formel (2.20), (2.21), (2.22) und (2.23).



[0056] Diastereomere wie Verbindungen (2.20) und (2.22) oder (2.21) und (2.23) können in der Regel unter Verwendung von herkömmlichen Verfahren wie Chromatographie getrennt werden. Spaltungsverfahren sind für die Trennung von Enantiomeren wie Verbindungen (2.20) und (2.21) oder (2.22) und (2.23) erforderlich.

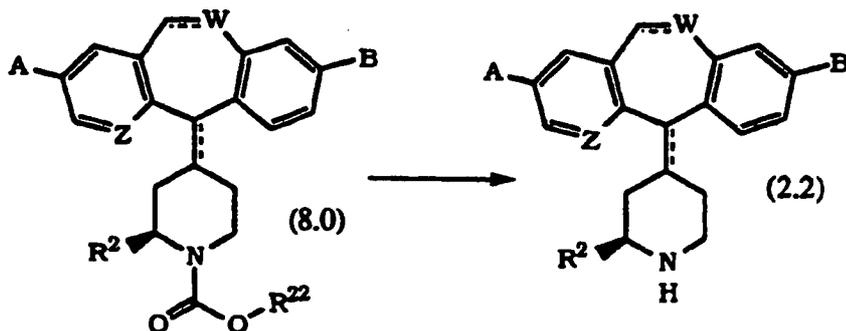
[0057] Amine der Formel (2.1), d.h. ein Amin der Formel (2.0), in der X N ist, können aus einem Piperazinderivat der Formel (5.0), wobei R² wie oben definiert ist, und einer Verbindung der Formel (6.0) wobei L eine Abgangsgruppe wie oben definiert und A, B, W und Z wie oben definiert sind, nach dem in Reaktionsschema 4 gezeigten Verfahren hergestellt werden.

Reaktionsschema 4

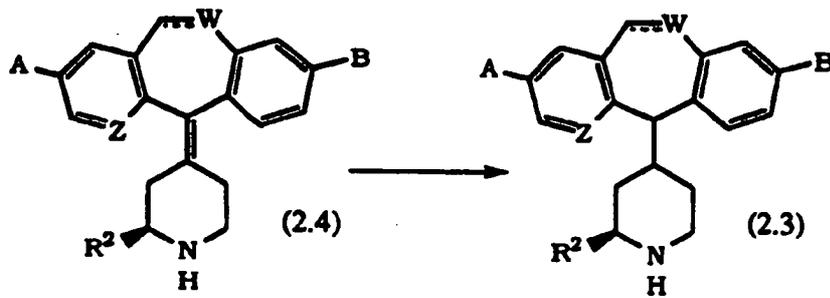


[0058] Bei dem Verfahren von Reaktionsschema 4 wird das Piperazin (5.0) in Gegenwart einer Base wie einer tertiären Aminbase mit Verbindung (6.0) umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (7.0) zu bilden. Verbindung (7.0) wird danach unter Verwendung einer geeigneten Säure wie TFH, HCl oder H₂SO₄ in einem Lösungsmittel wie Dioxan oder CH₂Cl₂ hydrolysiert, um das Amin (2.1) zu bilden.

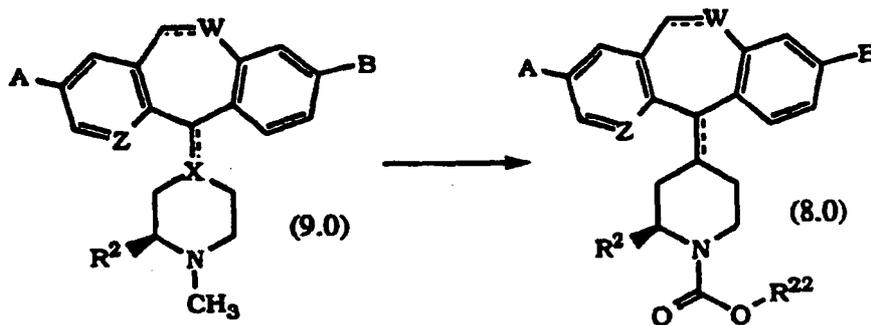
[0059] Amine der Formel (2.2), d.h. ein Amin der Formel (2.0), in der X C oder CH ist, können durch Hydrolyse einer Carbamatverbindung der Formel (8.0) hergestellt werden, in der R²² C₁- bis C₆-Alkyl, vorzugsweise Ethyl oder t-Butyl ist und R², A, B, W und Z wie oben definiert sind. Die Hydrolyse wird unter Verwendung einer geeigneten Säure wie HCl in einem Lösungsmittel wie Dioxan durchgeführt.



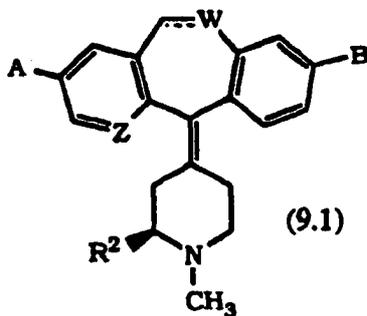
[0060] Amine der Formel (2.3), d.h. ein Amin der Formel (2.0), in der X CH ist, können durch Reduktion eines Amins der Formel (2.4), d.h. einem Amin der Formel (2.0), in der X C ist, hergestellt werden. Die Reduktion wird in der Regel unter Verwendung eines geeigneten Reduktionsmittels wie DIBAL-H oder LiAlH₄ in einem Lösungsmittel wie THF oder Toluol, vorzugsweise bei einer Temperatur von 30 °C bis 100 °C durchgeführt.



[0061] Carbamate der Formel (8.0) können hergestellt werden, indem eine N-Methyl-Verbindung der Formel (9.0), in der X C oder CH ist und A, B, W und Z wie oben definiert sind, mit einem Alkylchlorformiat der Formel $R^{22}OC(O)Cl$, wobei R^{22} C_1 - bis C_6 -Alkyl, vorzugsweise Ethyl ist, nach im Wesentlichen denselben Verfahren, umgesetzt wird, wie in US-A-4 282 233 und US-A-4 335 036 beschrieben.

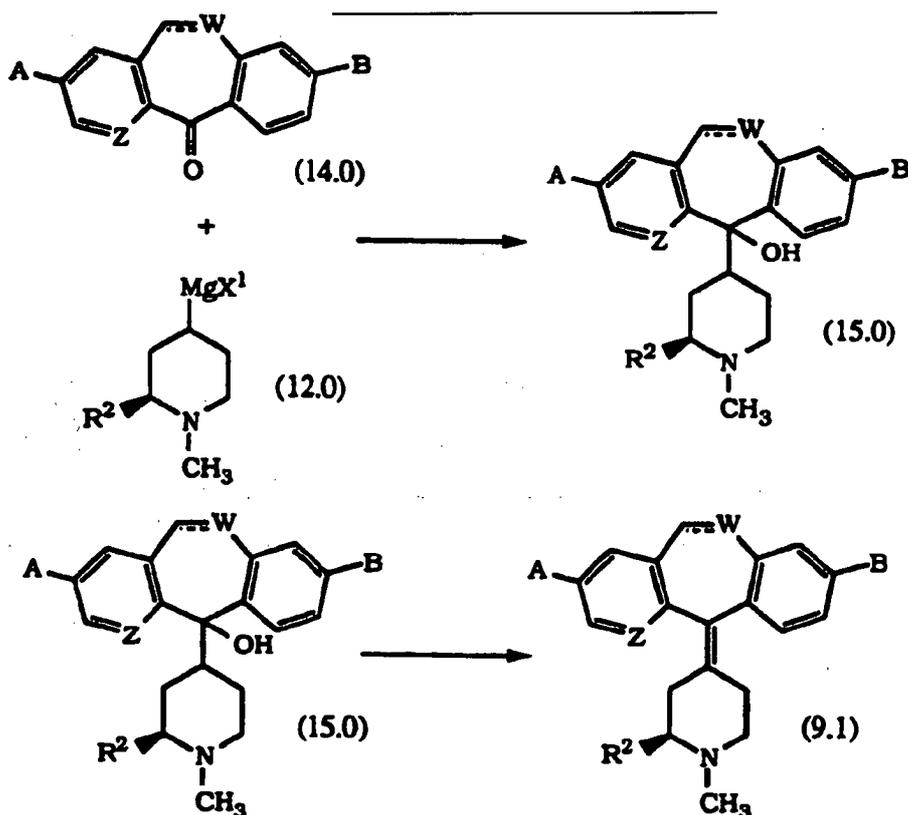


[0062] Verbindungen der Formel (9.1), d.h. eine Verbindung der Formel (9.0), in der X C ist, können im Allgemeinen nach Verfahren hergestellt werden, die in US-A-3 326 924 und in den Internationalen Veröffentlichungen WO-A-92/20681 und WO-A-93/02081 offenbart sind.



[0063] Verbindungen der Formel (9.1) können aus einem Grignard-Reagenz der Formel (12.0) und einem Keton der Formel (14.0), in der A, B, W und Z wie oben definiert sind, nach dem in Reaktionsschema 5 gezeigten Verfahren hergestellt werden.

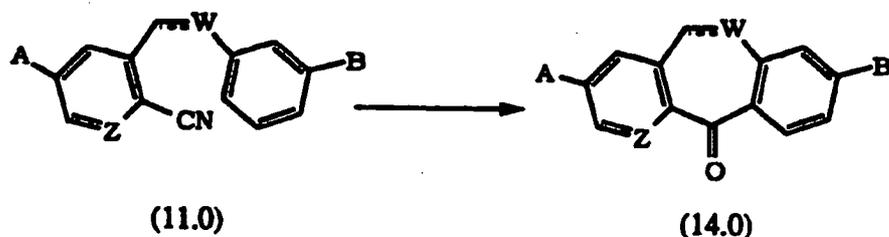
Reaktionsschema 5



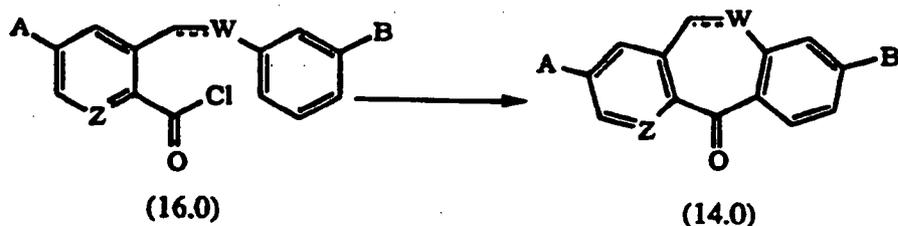
[0064] Bei dem Verfahren von Reaktionsschema 5 wird das Grignard-Reagenz (12.0) mit dem Keton (14.0) umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (15.0) zu bilden. Die Reaktion wird im Allgemeinen unter wasserfreien Bedingungen in einem inerten Lösungsmittel wie THF, Et₂O oder Toluol bei einer Temperatur von 0 bis 75 °C mit Hydrolyse des resultierenden Intermediats, in der Regel unter Verwendung einer wässrigen Säure wie wässrige HCl, durchgeführt, um den Alkohol (15.0) zu bilden. Alternativ kann anstelle des Grignard-Reagenz ein anderes organometallisches Reagenz wie ein Organolithiumreagenz (d.h. eine Verbindung der Formel (12.0), in der MgX¹ durch Li ersetzt ist) verwendet werden.

[0065] Verbindung (15.0) wird dehydratisiert, z.B. durch Behandlung mit einer Säure wie H₂SO₄, um eine Verbindung der Formel (9.1) zu bilden.

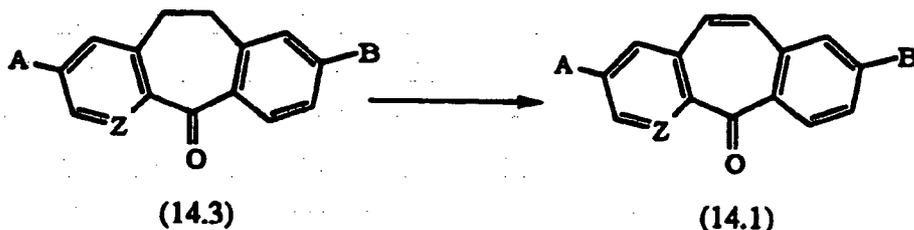
[0066] Ketone der Formel (14.0) sind bekannt oder können durch die in J. Med. Chem., 4238 (1992), US-A-5 089 496 und WO-A-92/20681 und WO-A-93/02081 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise wird die intramolekulare Cyclisierung eines Nitrils der Formel (11.0), wie nachstehend definiert, unter Verwendung einer starken Säure wie CF₃SO₃H bei einer Temperatur von -15 bis 100 °C durchgeführt, um ein Iminintermediat zu bilden, das mit Wasser oder wässriger Säure hydrolysiert wird, um das Keton (14.0) zu bilden.



[0067] Alternativ kann auch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung eines Säurechlorids der Formel (16.0) das gewünschte Keton der Formel (14.0) liefern. Die Reaktion kann unter gewöhnlichen Friedel-Crafts-Bedingungen in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid durchgeführt werden.



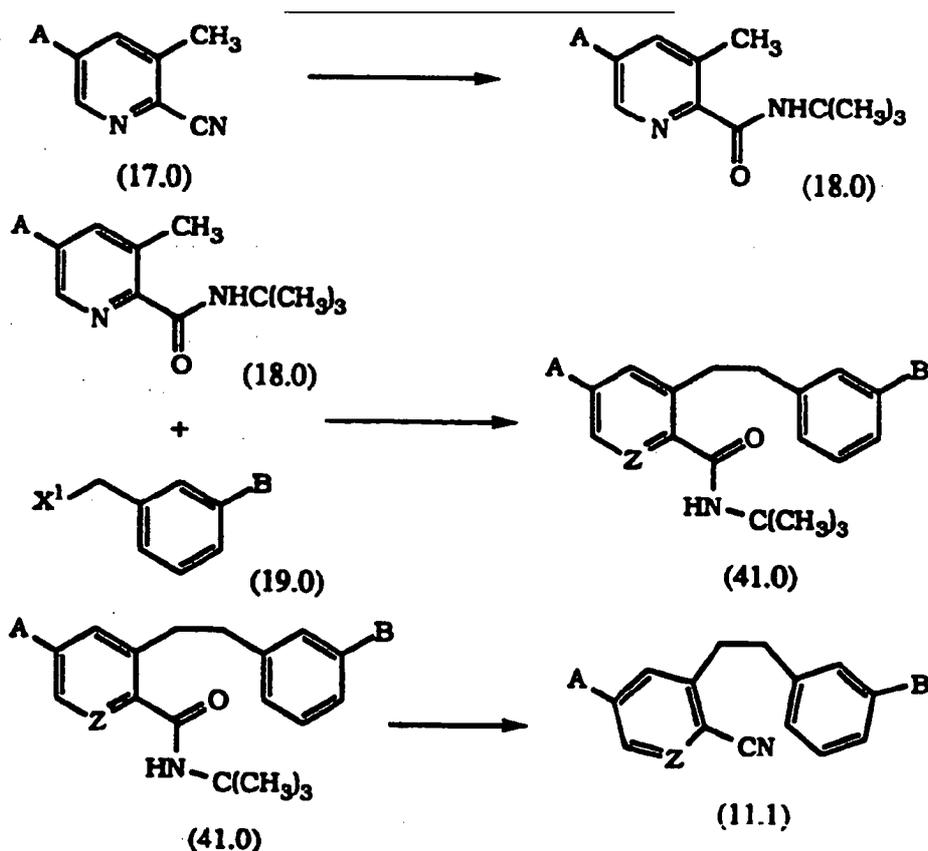
[0068] Ketone der Formel (14.1), d.h. eine Verbindung der Formel (14.0), in der W CH ist, können durch Erwärmen einer Verbindung der Formel (14.3), d.h. einer Verbindung der Formel (14.0), in der W CH₂ ist, mit SeO₂ in Essigsäure hergestellt werden.



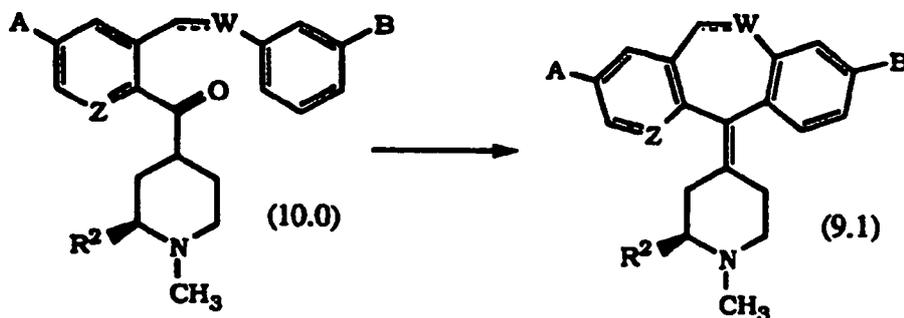
[0069] Säurechloride der Formel (16.0) können durch Hydrolyse einer Verbindung der Formel (11.0) zu der entsprechenden Carbonsäure, typischerweise durch Erwärmen mit einer wässrigen Säure (z.B. wässrige HCl), gefolgt von einer Umwandlung der Säure in Säurechlorid (16.0) unter Fachleuten bekannten Standardbedingungen (z.B. durch Behandlung mit SOCl₂ oder Oxalylchlorid) erhalten werden.

[0070] Verbindungen der Formel (11.1), d.h. Verbindungen der Formel (11.0), in der W CH₂ ist, sind bekannt und können im Allgemeinen durch das in Reaktionsschema 6 gezeigte Verfahren hergestellt werden. Gemäß dem Verfahren von Reaktionsschema 6 wird eine Lösung der Verbindung der Formel (17.0), in der A wie oben definiert ist, in t-Butanol in Gegenwart von konzentrierter H₂SO₄ erwärmt, um ein t-Butylamid der Formel (18.0) zu bilden. Das t-Butylamid (18.0) wird mit einem Alkylolithiumreagenz wie n-Butyllithium bei -100 °C bis 0 °C, vorzugsweise -60 °C bis -20 °C umgesetzt, und anschließend mit NaBr und einem Benzylhalogenid der Formel (19.0) behandelt, in der X¹ Cl, Br oder I ist und B wie oben definiert ist, um eine Verbindung der Formel (41.0) zu bilden. Verbindung (41.0) wird mit POCl₃ in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol bei 30 °C bis 120 °C, vorzugsweise bei Rückfluss behandelt, um Verbindung (11.1) zu bilden.

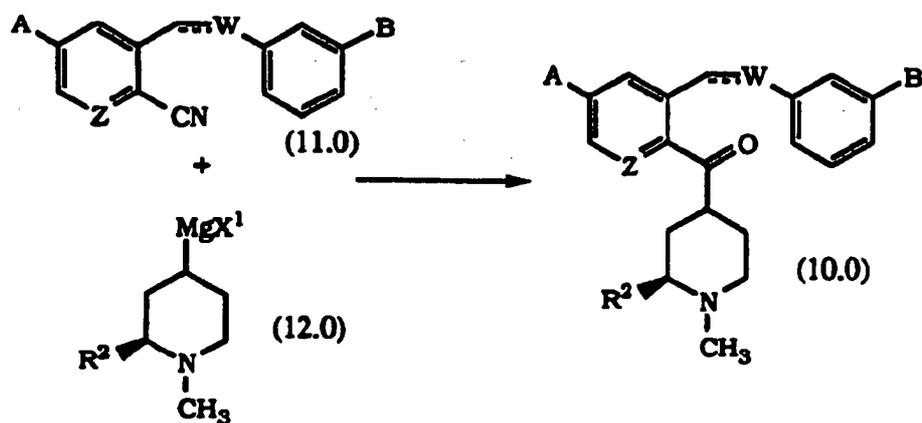
Reaktionsschema 6



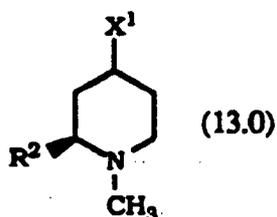
[0071] Verbindungen der Formel (9.1) können auch hergestellt werden, indem ein Keton der Formel (10.0) cyclisiert wird, in der R², A, B, Z und W wie oben definiert sind. Die Cyclisierung wird durchgeführt, indem Verbindung (10.0) mit einer Supersäure die HF/BF₃, CF₃SO₃H oder CH₃SO₃H/BF₃ behandelt wird. Die Reaktion kann unverdünnt oder in Gegenwart eines geeigneten inerten Lösungsmittels wie CH₂Cl₂ durchgeführt werden. Wenn HF/BF₃ zur Cyclisierung verwendet wird, wird die Reaktion im Allgemeinen bei -60 °C bis 10 °C, vorzugsweise -50 °C bis 5 °C durchgeführt und die Reaktionszeit wird gesteuert, um Nebenreaktionen zu minimieren, die durch die Reaktion von HF mit dem Produkt (9.1) verursacht werden. Wenn die Supersäure CF₃SO₃H ist, wird die Reaktion in der Regel bei 25 °C bis 150 °C, vorzugsweise 40 °C bis 120 °C durchgeführt. Ein Überschuss an Supersäure wird im Allgemeinen verwendet, in der Regel 1,5 Äquivalente bis 30 Äquivalente.



[0072] Verbindungen der Formel (10.0) können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel (11.0), in der A, B, Z und W wie oben definiert sind, mit einem Grignard-Reagenz der Formel (12.0), in der X¹ Cl, Br oder I ist und R² wie oben definiert ist, umgesetzt wird. Die Reaktion wird im Allgemeinen unter wasserfreien Bedingungen in einem inerten Lösungsmittel wie THF, Et₂O oder Toluol bei einer Temperatur von 0 °C bis 75 °C durchgeführt, mit Hydrolyse des resultierenden Intermediats, in der Regel unter Verwendung einer wässrigen Säure wie wässriger HCl, um das Keton (10.0) zu bilden. Alternativ kann anstelle des Grignard-Reagenz ein anderes organometallisches Reagenz wie ein Organolithiumreagenz verwendet werden.



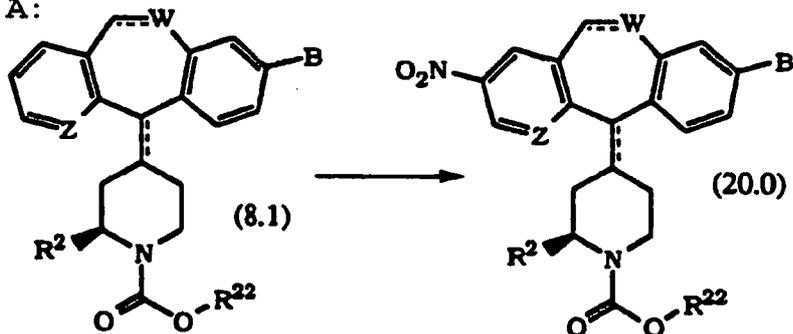
[0073] Das Grignard-Reagenz (12.0) kann aus der korrespondierenden Halogenverbindung (13.0), in der X¹ Cl, Br oder I ist und R² wie oben definiert ist, unter Verwendung von Mg-Metall nach in der Technik bekannten Standardverfahren hergestellt werden. Ebenfalls können die analogen Organolithiumverbindungen nach Standardverfahren, z.B. mittels Transmetallierung unter Verwendung einer Alkylolithiumverbindung wie t-Butyllithium, aus den Halogeniden (13.0) hergestellt werden.



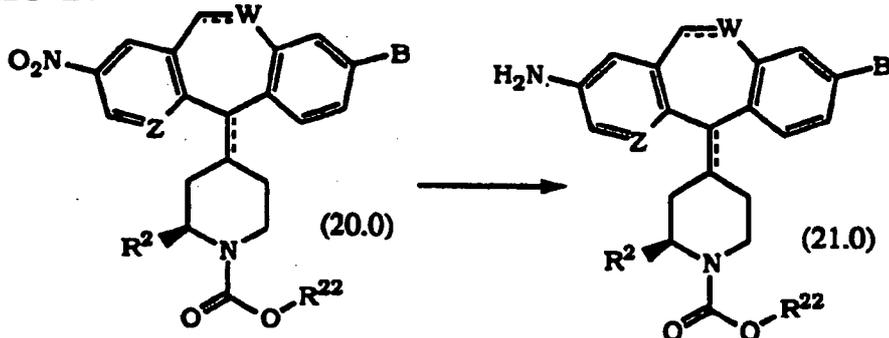
[0074] Amine der Formel (2.5), in der X² Br oder I ist (d.h. Amine der Formel (2.0), in der A Br oder I ist und X CH oder C ist), können nach dem in Reaktionsschema 7 gezeigten Verfahren hergestellt werden.

Reaktionsschema 7

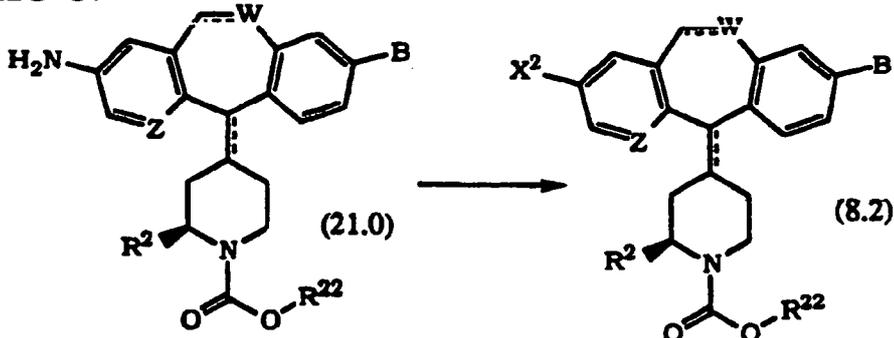
Stufe A:



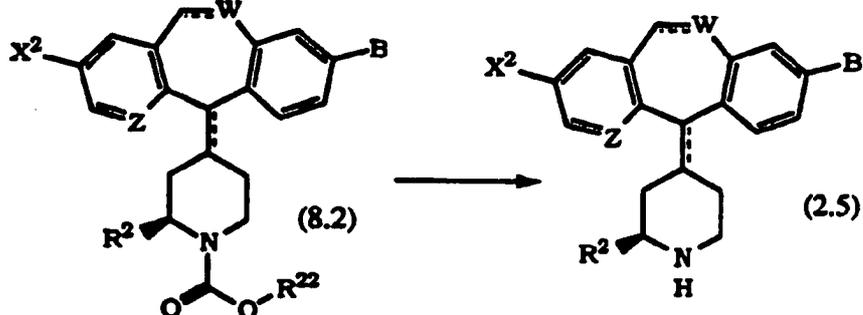
Stufe B:



Stufe C:



Stufe D:



[0075] In Stufe A des Reaktionsschemas 7 wird eine Verbindung der Formel (8.1), d.h. eine Verbindung der Formel (8.0), in der A H ist, in einem geeigneten Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ bis $20\text{ }^\circ\text{C}$, vorzugsweise etwa $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit einem Tetraalkylammoniumnitrat wie Tetrabutylammoniumnitrat und TFAA umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (20.0) zu bilden, in der R^{22} , B, W, Z und R^2 wie oben definiert sind.

[0076] In Stufe B wird Verbindung (20.0) mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie einer Kombination von Fe und $CaCl_2$ in einem polaren Lösungsmittel wie einem C_1 - bis C_4 -Alkohol, vorzugsweise EtOH, bei einer Tem-

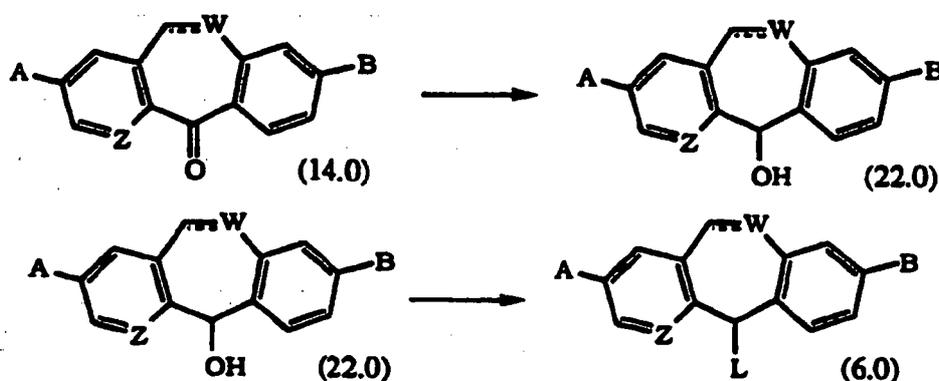
peratur von 40 °C bis 100 °C, vorzugsweise 50 °C bis 80 °C erwärmt, um eine Verbindung der Formel (21.0) zu bilden, in der R²², B, W, Z und R² wie oben definiert sind.

[0077] In Stufe C, wird Verbindung (21.0) in das Halogenid (8.2) umgewandelt, wobei X² Br oder I ist und R²², B, W, Z und R² wie oben definiert sind. Zur Bildung einer Verbindung der Formel (8.2), in der X² Br ist, wird Verbindung (21.0) mit Br₂ und HBr bei einer Temperatur von -30 °C bis 15 °C, vorzugsweise -10 °C bis 10 °C behandelt, um das Bromid (d.h. eine Verbindung (8.2), in der X² Br ist) zu bilden. Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (8.2), in der X² I ist, wird Verbindung (21.0) in einem geeigneten Lösungsmittel wie Benzol bei einer Temperatur von 30 °C bis 100 °C, vorzugsweise 50 °C bis 70 °C mit I₂ behandelt, um das Iodid (d.h. eine Verbindung (8.2), in der X² I ist) zu bilden.

[0078] In Stufe D wird das Amin (8.2) nach im Wesentlichen demselben oben für Verbindungen (8.0) und (7.0) beschriebenen Verfahren hydrolysiert, um ein Amin der Formel (2.5) zu geben.

[0079] Verbindungen der Formel (6.0) können durch das in Reaktionsschema 8 gezeigte Verfahren aus Ketonen der Formel (14.0) hergestellt werden.

Reaktionsschema 8

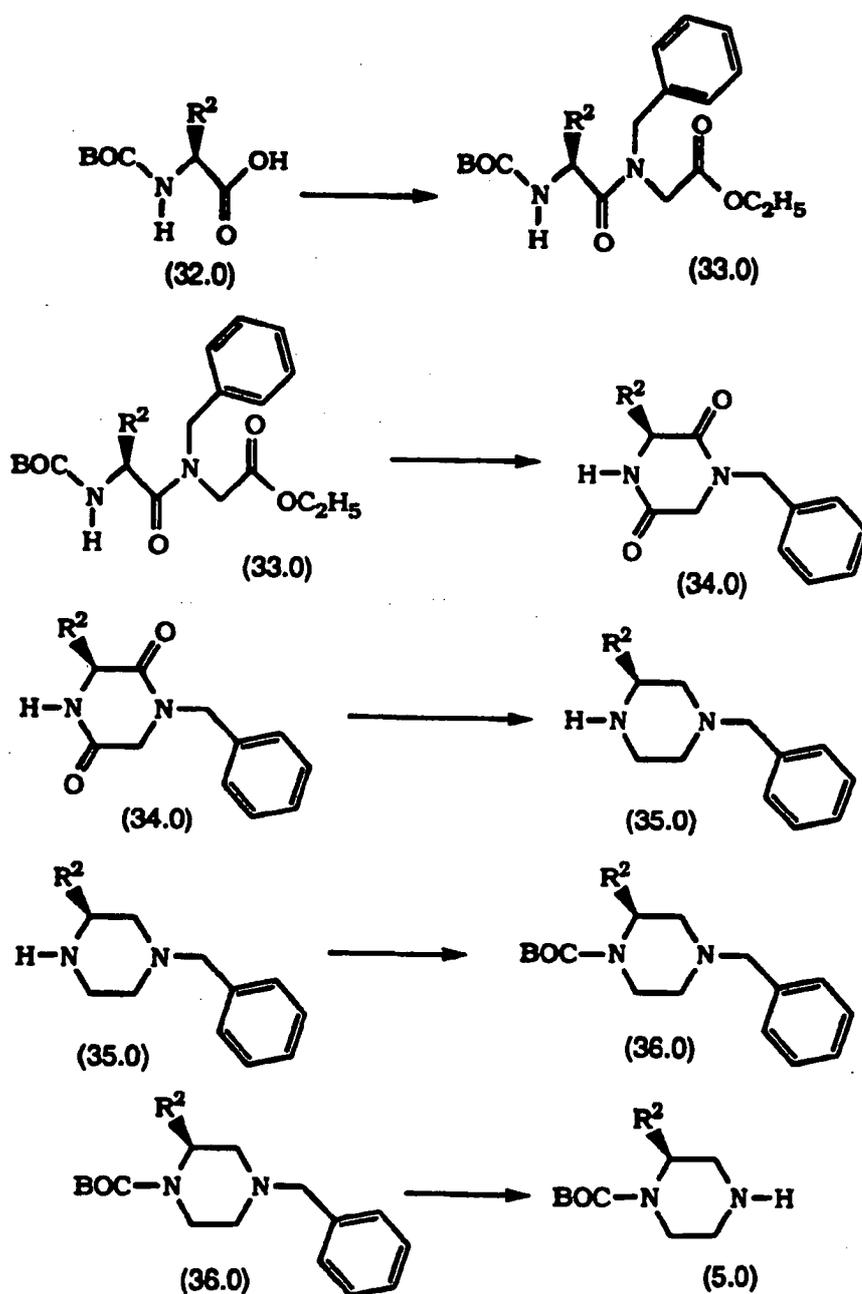


[0080] Bei dem Verfahren von Reaktionsschema 8 wird das Keton (14.0) unter Verwendung eines Hydridreduktionsmittels, vorzugsweise LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄ oder NaCNBH₃ in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF, Et₂O oder einem C₁- bis C₄-Alkohol bei einer Temperatur von -80 °C bis 80 °C, vorzugsweise -40 °C bis 60 °C reduziert, wobei die Temperatur und das verwendete Lösungsmittel im Einklang mit dem speziell verwendeten Reduktionsmittel gewählt sind, um den Alkohol (22.0) zu bilden. Im Allgemeinen werden Borhydride wie NaBH₄ und NaCNBH₃ in Verbindung mit Alkohollösungsmitteln bei einer Temperatur von 0 °C bis 50 °C verwendet, während die reaktiveren Aluminiumhydride wie LiAlH₄ in Lösungsmitteln wie THF oder Et₂O bei einer Temperatur von -40 °C bis 60 °C verwendet werden.

[0081] Der Alkohol (22.0) wird in eine Verbindung der Formel (6.0) umgewandelt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (6.0), in der L Halogen ist, wird der Alkohol (22.0) mit einem Halogenierungsmittel wie PCl₃, PCl₅, POCl₃, SOCl₂, SOBr₂, I₂, PBr₃, PBr₅ oder einer Kombination von Ph₃P und entweder I₂ oder Br₂ umgesetzt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (6.0), in der L eine Gruppe der Formel -OC(O)-R⁴⁰ oder -OS(O)₂R²² ist, wird der Alkohol (22.0) in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer tertiären Aminbase mit einem Säurechlorid der Formel R⁴⁰C(O)Cl oder einem Anhydrid der Formel R⁴⁰C(O)OC(O)R⁴⁰ oder einem Sulfonylchlorid der Formel R²²S(O)₂Cl umgesetzt.

[0082] Verbindungen der Formel (5.0) können nach im Wesentlichen denselben in WO-A-95/00497 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0083] Reaktionsschema 12 beschreibt die Synthese von 2-substituierten Piperazinen, in denen R² H, Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl ist, sowie die Synthese von 2-substituierten Piperazinen, in denen R² Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl ist, die mit einer Substituentengruppe 1), 2), 3), 5), 6) und 4) substituiert sind, wobei t = 0 ist, wie oben definiert, mit der Ausnahme, dass R⁶ und R⁷ keine Gruppe sein können, die mit -C(O)R¹⁴ oder -SO₂R¹⁴ substituiert ist.



[0084] In Schema 12 sind die BOC-geschützten Ausgangsaminosäuren (32.0) kommerziell erhältlich oder können durch in der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden. Die Aminosäuren (32.0) können unter Verwendung eines Kopplungsmittels wie DCC oder DEC in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. DMF, CHCl_3 oder CH_2Cl_2) mit N-Benzylglycineethylester verknüpft werden, um eine Verbindung der Formel (33.0) zu erzeugen. Im Allgemeinen wird diese Reaktion bei 0 °C bis 35 °C, vorzugsweise etwa 25 °C durchgeführt.

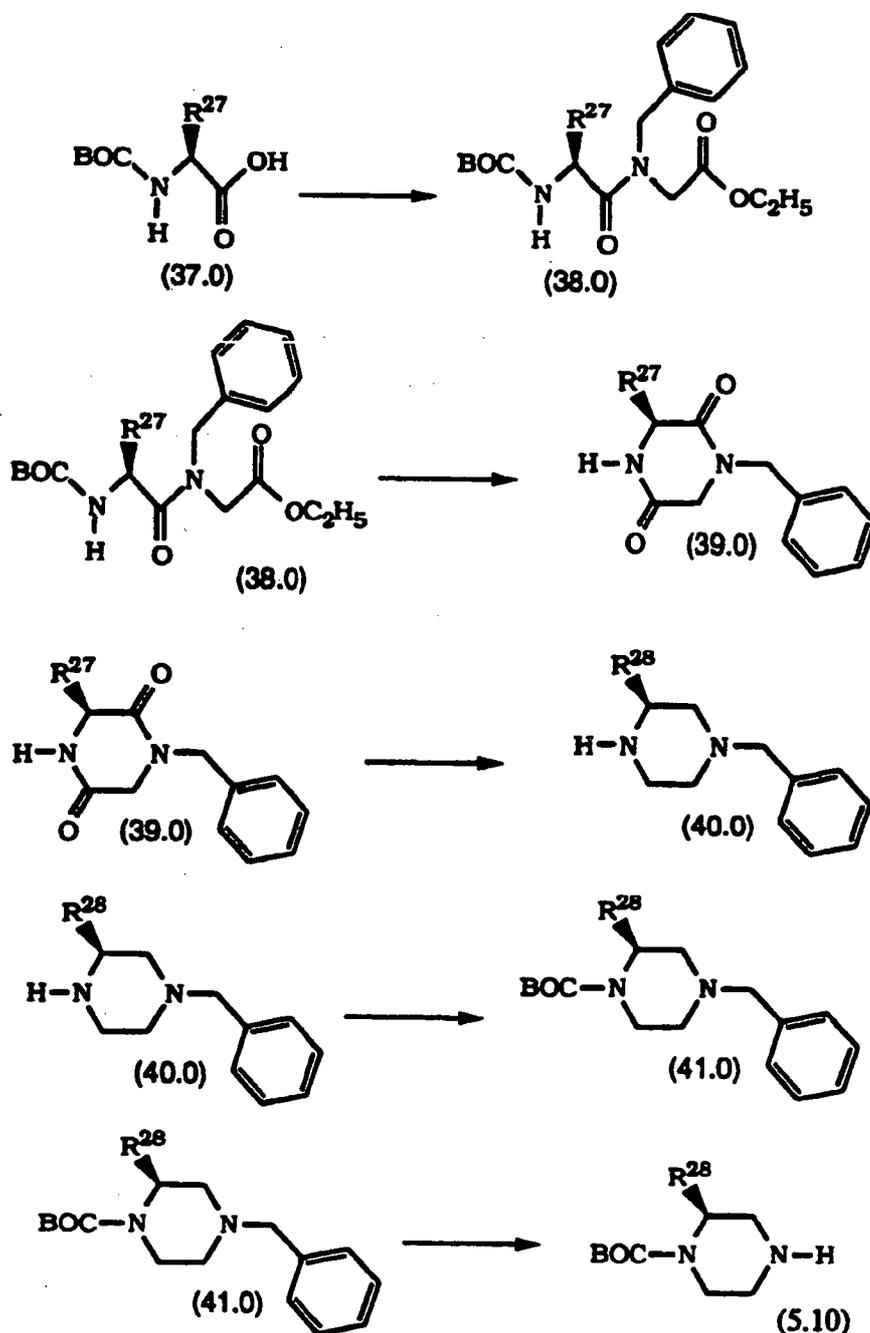
[0085] Die BOC-Schutzgruppe von Verbindung (33.0) wird nach Standardverfahren wie Behandlung mit einer Säure, vorzugsweise TFA oder HCl in einem geeigneten Lösungsmittel wie CHCl_3 oder Dioxan bei 0 °C bis 50 °C, vorzugsweise 25 °C hydrolysiert, und das entschützte Dipeptid wird durch Behandlung mit einer Base cyclisiert, um die Verbindung der Formel (34.0) zu erzeugen.

[0086] Verbindung (34.0) wird unter Verwendung des Hydridreduktionsmittels, vorzugsweise LiAlH_4 in Et_2O oder THF, das unter Rückfluss gehalten wird, reduziert, um ein Piperazin der Formel (35.0) zu ergeben. Das Piperazin (35.0) wird durch in der Technik wohl bekannte Verfahren mit einer BOC-Gruppe geschützt, um die Verbindung der Formel (36.0) zu geben.

[0087] Die N-Benzylgruppe von Verbindung (36.0) wird durch katalytische Hydrierung entfernt (z.B. unter Verwendung von Pd/C und Wasserstoffgas unter einem Druck von 6,89 bis 689 kPa (1 bis 100 psi), vorzugsweise etwa 414 kPa (60 psi)), um die Verbindung der Formel (5.0) zu ergeben.

[0088] Verbindungen der Formel (5.0), in der R^2 für Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl steht, die mit Substituentengruppen 1), 3), 5) oder 4) substituiert sind, wobei $t = 0$ ist, wobei R^6 oder R^7 mit $-C(O)R^{14}$ oder $-S(O)_2R^{14}$ substituiert sind, werden gemäß dem in Reaktionsschema 13 gezeigten Verfahren hergestellt. Verbindungen von Formel (5.0) in der R^2 für $-C(O)NR^6R^7$ oder $-C(O)OR^6$ steht oder in der R^2 für Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl steht, die mit einer Gruppe 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13) oder 4) substituiert sind, wobei $t = 1$ oder 2 ist, wie oben definiert, werden auch gemäß dem Verfahren von Schema 2 hergestellt.

Reaktionsschema 13



[0089] In Reaktionsschema 13 sind die Ausgangsaminosäuren der Formel (37.0), in der R^{27} eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe ist, die mit einer $-OH$ -Gruppe oder einer $-COOH$ -Gruppe (oder ihren entsprechenden Estern) substituiert ist, kommerziell erhältlich oder können durch in der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden. Verbindung (37.0) wird gemäß den Verfahren, die für die ersten vier Reaktionsstufen von Reaktionsschema 12 beschrieben sind, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (40.0) zu erzeugen, in der R^{28} eine Hydroxy substituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe ist.

[0090] Verbindung (40.0) wird anschließend mit einer BOC-Gruppe geschützt, und dann gemäß den Verfah-

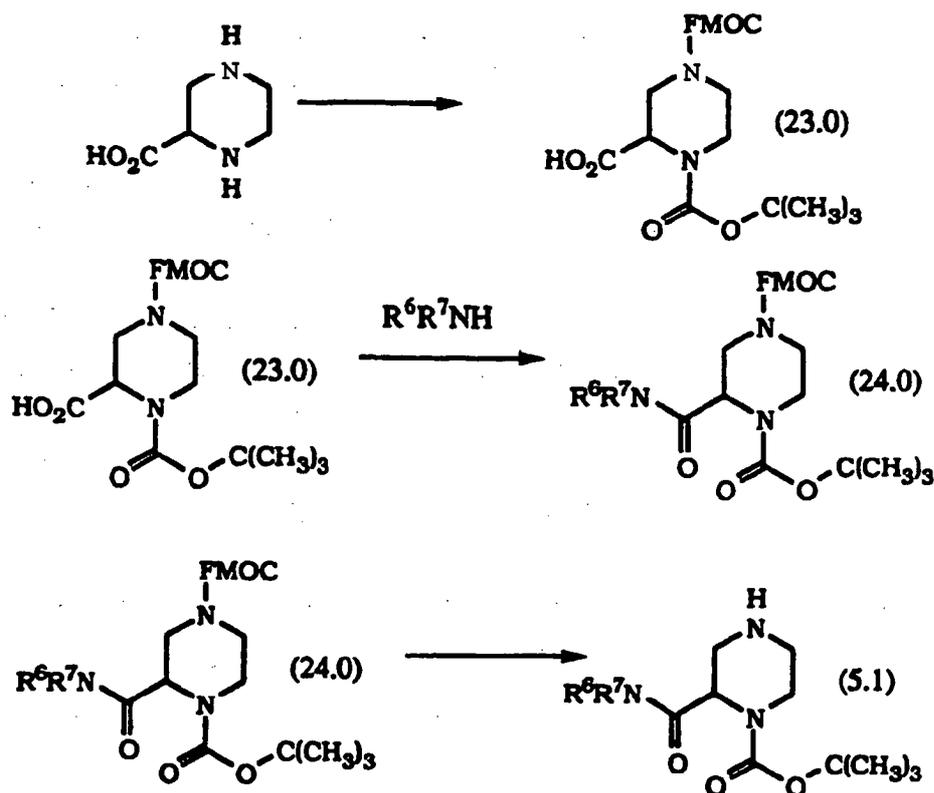
ren, die für Stufen 5 und 6 von Reaktionsschema 12 beschrieben sind, debenzilyliert, um eine Verbindung der Formel (5.10) zu erzeugen, d.h. eine Verbindung der Formel (5.0), in der R² eine Hydroxy-substituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppe ist.

[0091] Eine Verbindung der Formel (5.10), in der R²⁸ -CH₂OH ist, kann oxidiert werden, um die entsprechende Carboxylgruppe zu erzeugen, d.h. wobei R² -COOH ist. Diese Carboxylgruppe kann anschließend durch in der Technik bekannte Verfahren verestert werden, um Verbindungen zu erzeugen, in denen R² -(O)OR⁶ ist, oder in ein Amid umgewandelt werden, um Verbindungen zu erzeugen, in denen R² -C(O)NR⁶R⁷ ist.

[0092] Die Hydroxygruppe von R²⁸ einer Verbindung der Formel (5.10) kann durch in der Technik wohl bekannte Verfahren in eine Abgangsgruppe wie Chlor, Mesyloxy oder Tosyloxy umgewandelt werden. Die Abgangsgruppe kann anschließend durch verschiedene Nukleophile verdrängt werden, um andere Verbindungen der Formel (5.0) zu erzeugen, beispielsweise Reaktion mit: einem organometallischen Reagenz, um eine Verbindung zu erzeugen, in der R² mit einem Substituenten 1) substituiert ist; einem Thiol, um eine Verbindung zu erzeugen, in der R² mit 4) substituiert ist, wobei t 0 ist; einem Sulfonylreagenz, um eine Verbindung zu erzeugen, in der R² mit 4) substituiert ist, wobei t 1 ist; einem Sulfinylreagenz, um eine Verbindung zu erzeugen, in der R² mit 4), wobei t 2 ist, oder einem Substituenten 10) substituiert ist; einem Amin, um eine Verbindung zu erzeugen, in der R² mit 5) substituiert ist; oder einem Alkohol, um eine Verbindung zu erzeugen, in der R² mit 3) substituiert ist. Die Hydroxygruppe an R²⁸ von Verbindung (5.10) kann auch acyliert werden, z.B. mit einer geeigneten Chlorformiatverbindung, um eine Verbindung (5.0) zu erzeugen, in der R² mit 8) bzw. 9) substituiert ist, oder alkyliert werden, um eine Verbindung (5.0) zu erzeugen, in der R² mit 3) substituiert ist. Wenn R²⁸ Alkyl mit mehr als einem Kohlenstoffatom oder Alkenyl oder Alkinyll ist, kann die Hydroxygruppe oxidiert werden, wie oben erwähnt, um die entsprechende Carboxylgruppe (d.h. Substituent 13) zu erzeugen, wobei R⁶ H ist. Diese Carboxylgruppe kann durch in der Technik wohl bekannte Verfahren verestert werden, um Verbindungen zu erzeugen, in denen Substituent 13) -C(O)OR⁶ ist, wobei R⁶ von H verschieden ist, oder in Amide umgewandelt werden, um R² mit einem 12)-Substituenten zu erzeugen. Wenn die Abgangsgruppe durch ein Amin (z.B. HNR⁶R⁷) verdrängt wird, um einen Substituenten 5) wie oben beschrieben zu erzeugen, kann der resultierende Amins substituent 5) für solche Substituenten, in denen mindestens einer von R⁶ oder R⁷ H ist, anschließend in R² umgewandelt werden, das mit 6), 7) oder 11) substituiert ist, indem ein Carbamylhalogenid bzw. ein Sulfonylhalogenid nach in der Technik wohl bekannten Verfahren mit einem Acylhalogenid umgesetzt wird.

[0093] Verbindungen der Formel (5.1), (d.h. Racemate von Verbindungen der Formel (5.0), in der R² -C(O)NR⁶R⁷ ist) können nach dem in Reaktionsschema 9 gezeigten Verfahren aus 2-Piperazincarbonsäure hergestellt werden.

Reaktionsschema 9

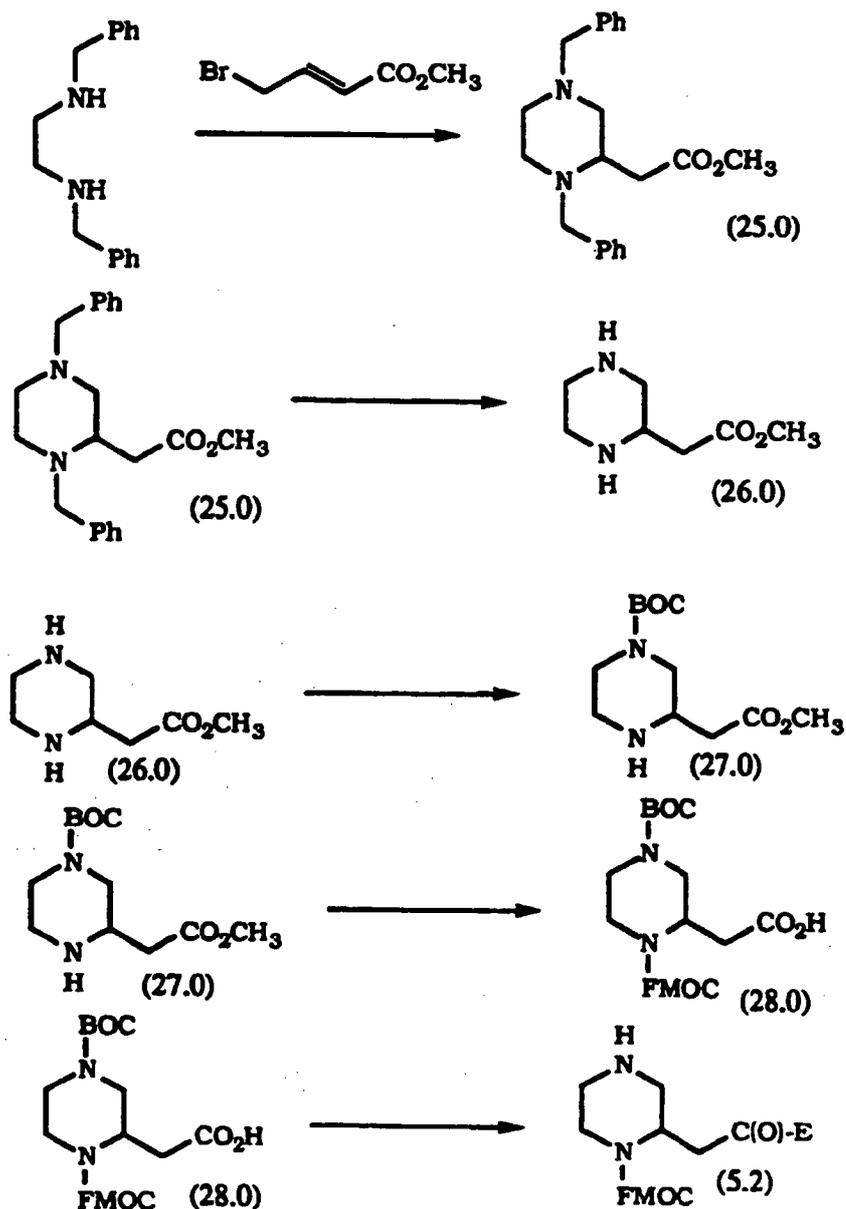


[0094] Bei dem Verfahren von Reaktionsschema 9 wird 2-Piperazincarbonsäure in Gegenwart einer Hydroxidbase, vorzugsweise NaOH oder KOH in einem geeigneten Lösungsmittel wie einer Mischung von Dioxan und Wasser mit FMOC-Cl und anschließend mit BOC-ON unter im Wesentlichen denselben Bedingungen behandelt, um die unterschiedlich geschützte Verbindung (23.0) zu bilden.

[0095] Verbindung (23.0) wird in Gegenwart von DEC oder DCC in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF oder CH_2Cl_2 mit einem Amin der Formel R^6R^7NH , wobei R^6 und R^7 wie oben definiert sind, umgesetzt.

[0096] Verbindung (24.0) wird selektiv entschützt, indem es in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF mit TRAF oder Piperidin behandelt wird, um eine Verbindung der Formel (5.1) zu bilden. Verbindungen der Formel (5.2), in der E -OR⁶ oder -NR⁶R⁷ ist (d.h. Racemate von Verbindungen der Formel (5.0), wobei R² eine Methylgruppe ist, die mit einer Gruppe der Formel -C(O)OR⁶ oder -C(O)NR⁶R⁷ substituiert ist), können nach dem in Reaktionsschema 10 gezeigten Verfahren hergestellt werden.

Reaktionsschema 10



[0097] Bei dem Verfahren von Reaktionsschema 10 wird N,N'-Dibenzylethylenediamin mit Methyl-4-bromcrotonat und einer tertiären Aminbase wie Et_3N in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol umgesetzt, um das N,N'-Dibenzylpiperazinderivat (25.0) zu bilden.

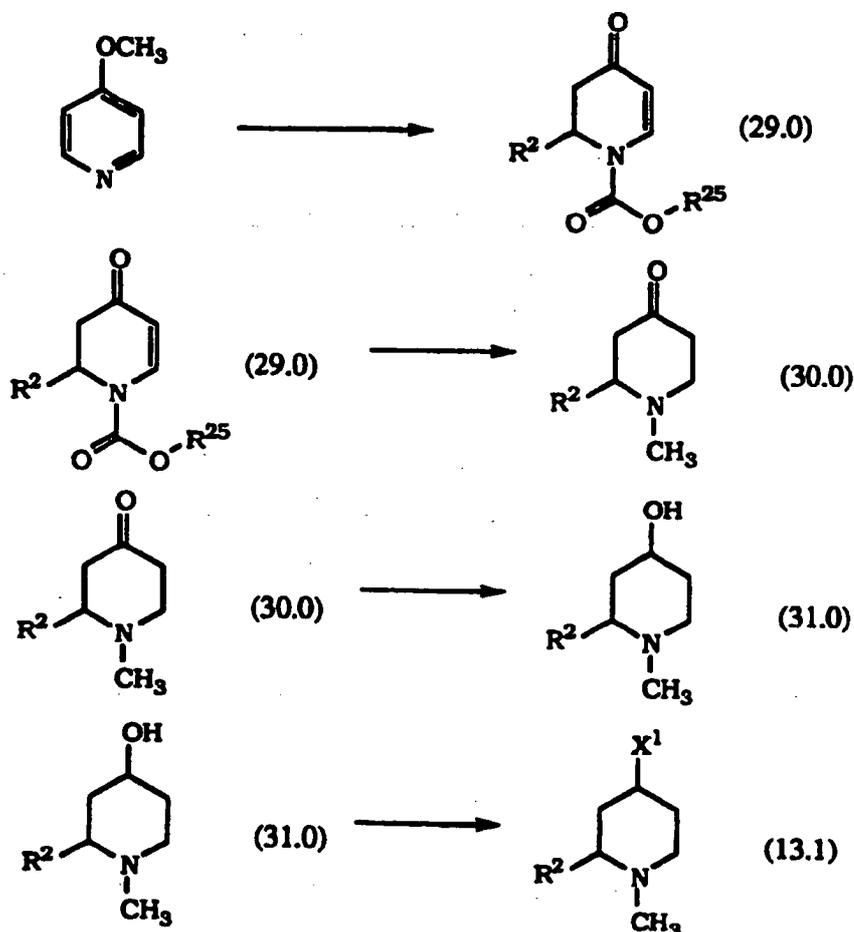
[0098] Verbindung (25.0) wird über einen Katalysator wie Pd/C hydriert, um Piperazinderivat (26.0) zu bilden. Die 4-Aminogruppe von Verbindung (26.0) wird anschließend mit einer geeigneten Amin-Schutzgruppe wie einer BOC-Gruppe geschützt, um Verbindung (27.0) zu bilden.

[0099] Verbindung (27.0) wird unter Verwendung einer Hydroxidbase wie NaOH oder KOH hydrolysiert, und die freie Aminogruppe wird unter Verwendung von FMOC-Cl als FMOC-Derivat geschützt, um Verbindung (28.0) zu bilden.

[0100] Verbindung (28.0) wird unter Verwendung eines Kopplungsmittels wie DEC in einem geeigneten Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 oder DMF mit einem Amin der Formel $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ umgesetzt, danach unter Verwendung von TRAF in DMF entschützt, um eine Verbindung der (5.2) zu bilden, in der E - NR^6R^7 ist. Alternativ kann Verbindung (28.0) verestert werden, indem es in Gegenwart einer tertiären Aminbase mit Cyanurfluorid umgesetzt wird, um ein Säurefluorid zu bilden, das mit einem Alkohol der Formel R^6OH umgesetzt wird und anschließend durch Behandlung mit TRAF und Piperidin in DMF entschützt wird, um eine Verbindung der Formel (5.2) zu bilden, in der E - OR^6 ist.

[0101] Halogenidverbindungen der Formel (13.0) können nach dem in Reaktionsschema 11 gezeigten Verfahren als Racemate (13.1) hergestellt werden, in denen X^1 und R^2 wie oben definiert sind, mit der Ausnahme von Verbindungen, in denen R^2 Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl ist, das mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13) oder 4), wobei t 1 oder 2 ist.

Reaktionsschema 11



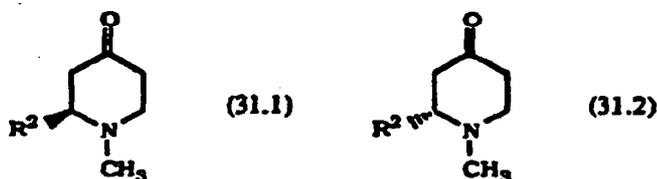
[0102] Bei dem Verfahren von Reaktionsschema 11 wird 4-Methoxypyridin mit einem Grignard-Reagenz der Formel R^2MgX^1 , wobei R^2 und X^1 wie oben definiert sind, oder alternativ mit einer Organolithiumverbindung der Formel R^2Li , wobei R^2 wie oben definiert ist, und mit einem Chlorformiat der Formel $R^{25}OC(O)Cl$ umgesetzt, wobei R^{25} Phenyl oder Benzyl ist, um eine Verbindung der Formel (29.0) zu bilden, in der R^2 und R^{25} wie oben definiert sind. Die Reaktionen werden nach im Wesentlichen denselben wie in Comins et al., Tet. Lett., 27 (38) 4549-4552 (1986) beschriebenen Verfahren durchgeführt.

[0103] Verbindung (29.0) wird in eine Verbindung der Formel (30.0) umgewandelt. Für Verbindungen der Formel (29.0), in der R^{25} Benzyl ist, beinhaltet diese Umwandlung die Hydrierung von Verbindung (29.0) unter Verwendung eines geeigneten Katalysators wie Pd/C, gefolgt von der N-Methylierung unter Verwendung eines geeigneten Methylierungsmittels wie Methyljodid in der Gegenwart einer Base wie NaH, um Verbindung (30.0) zu bilden. Verbindungen der Formel (29.0), in der R^{25} Phenyl ist, werden unter Verwendung von entweder wässriger Säure oder Base durch Hydrolyse des Phenylcarbamats umgewandelt, um das freie Amin zu bilden, das z.B. unter Verwendung von Methyljodid und NaH methyliert wird und dann z.B. durch Hydrierung unter Verwendung eines geeigneten Katalysators wie Pd/C reduziert wird, um die Verbindung (30.0) zu bilden.

[0104] Verbindung (30.0) wird unter Verwendung eines Hydridreduktionsmittels wie $NaBH_4$ oder $NaCNBH_3$ reduziert, um den Alkohol (31.0) zu bilden. Der Alkohol (31.0) wird dann in das Halogenid (13.1) umgewandelt, indem er mit einem Halogenierungsmittel wie PCl_3 , PCl_5 , $POCl_3$, $SOCl_2$, $SOBr_2$, I_2 , PBr_3 , PBr_5 oder einer Kombination von Ph_3P und entweder I_2 oder Br_2 behandelt wird.

[0105] Optisch aktive Verbindungen der Formel (13.0) können nach im Wesentlichen demselben Verfahren

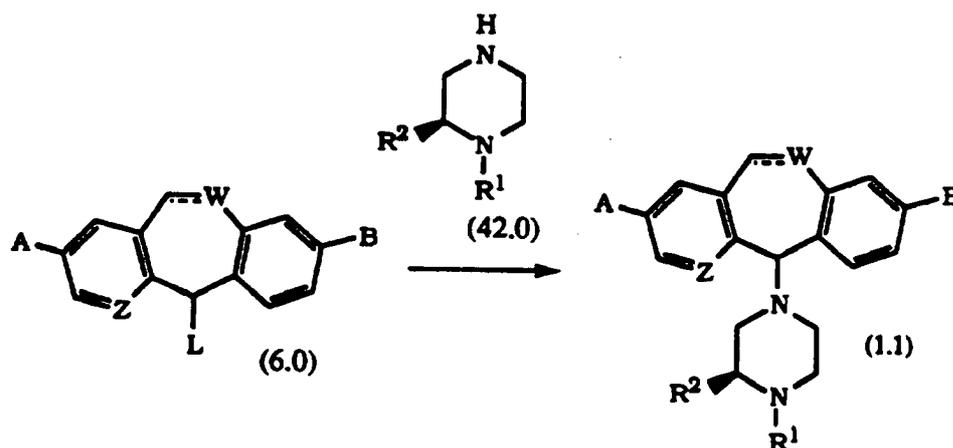
wie oben für Verbindungen der Formel (13.1) beschrieben hergestellt werden, indem bei einem geeigneten Intermediat in dem Verfahren ein Spaltungsschritt durchgeführt wird. Beispielsweise ergibt die Spaltung einer Verbindung der Formel (30.0) unter Verwendung eines geeigneten Spaltungsmittels wie einer chiralen Säure Verbindungen der Formel (31.1) und (31.2), in denen R^2 wie oben definiert ist. Die Verbindung (31.1) könnte dann durch die verbleibenden Stufen von Reaktionsschema 11 verschleppt werden, um eine Verbindung der Formel (13.0) zu bilden.



[0106] Verbindungen der Formel (17.0) und (19.0) sind in der Technik bekannt oder können leicht durch Standardverfahren hergestellt werden.

[0107] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1.1), d.h. Verbindungen der Formel (I), in der X N ist, ist in Reaktionsschema 14 gezeigt.

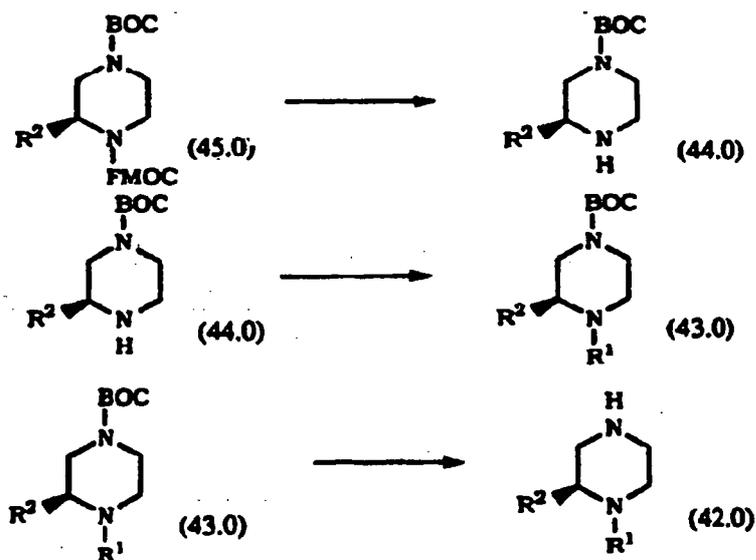
Reaktionsschema 14



[0108] In Reaktionsschema 14 wird eine Verbindung der Formel (6.0) in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF in Gegenwart einer Base wie einer tertiären Aminbase oder DBU, wobei DBU bevorzugt ist, mit einer Verbindung der Formel (42.0) umgesetzt, wobei R^1 und R^2 wie oben für Verbindung (I) definiert sind, um eine Verbindung der Formel (1.1) zu bilden.

[0109] Verbindungen der Formel (42.0) werden wie in Reaktionsschema 15 gezeigt hergestellt.

Reaktionsschema 15

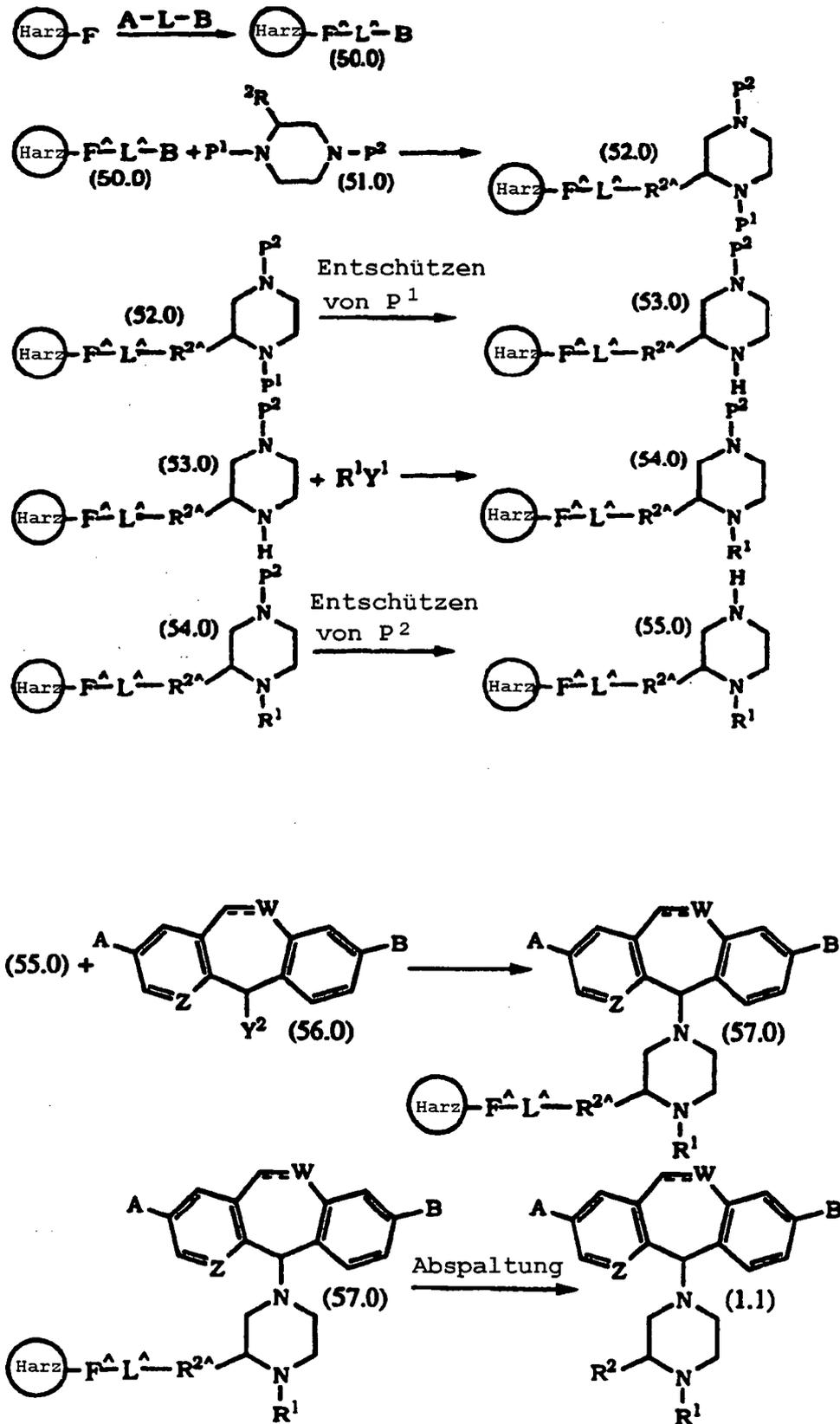


[0110] In Reaktionsschema 15 wird bei Verbindung (45.0), in der R² wie oben für Verbindung (I) definiert ist, die FMOC-Schutzgruppe selektiv entschützt, z.B. durch Reaktion mit TRAF oder Piperidin in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF, um eine Verbindung der Formel (44.0) zu bilden, die anschließend nach im Wesentlichen denselben Verfahren wie oben für die Umwandlung von Verbindungen der Formel (2.0) in Verbindungen der Formel (I) beschrieben in eine Verbindung der Formel (43.0) umgewandelt wird. Verbindung (43.0) wird dann entschützt, z.B. durch Reaktion mit einer Säure wie TFA in einem geeigneten Lösungsmittel wie CH₂Cl₂, um eine Verbindung der Formel (42.0) zu bilden.

[0111] Verbindungen der Formel (45.0) können nach im Wesentlichen denselben Verfahren wie oben für die Herstellung von Verbindungen der Formel (24.0), (28.0), indem die Reihenfolge, in der die Schutzgruppen BOC und FMOC verwendet werden, getauscht wird, oder durch ähnliche Verfahren hergestellt werden, wie solche, die oben zur Herstellung von Verbindungen der Formel (5.0) beschrieben sind, indem zusätzliche Schützen/Entschützen-Stufen wie erforderlich hinzugefügt werden.

[0112] Eine kodierte kombinatorische Bibliothek von Verbindungen der Formel (I), in der X N ist und R² eine geeignete funktionelle Gruppe aufweist, kann unter Verwendung von kombinatorischen Verfahren auf einer festen Phase, wie in WO-A-94/08051 (veröffentlicht am 14. April 1994) beschrieben, hergestellt werden und kann wie unten in Reaktionsschema 16 beschrieben hergestellt werden.

Reaktionsschema 16



[0113] In Schema 16 wird ein Harz, z.B. (Harz)-F, ausgewählt, das eine funktionelle Gruppe, (-F), enthält, die mit einem geeigneten Linker (A-L-B) koppeln oder eine kovalente Bindung bilden kann. Geeignete funktionelle Gruppen (-F) schließen primäre und sekundäre Amine, Hydroxy, Thiol, Carbonsäure, Halogenid und dergleichen ein. Der Linker (A-L-B) kann jegliche Verbindung sein, die (a) eine komplementäre funktionelle "A"-Gruppe (z.B. Amin, Hydroxy, Thiol, Carbonsäure, Halogenid und dergleichen), die mit (Harz)-F koppeln oder eine kovalente Bindung bilden kann; (b) eine funktionelle "-B"-Gruppe (z.B. Hydroxy, primäres oder sekundäres

Amin, Thiol, Carbonsäure und dergleichen), die eine kovalente Bindung mit einer geeigneten funktionellen Gruppe in R² eines substituierten, N-geschützten Piperazins (51.0), wie einer Amid- oder Carbonsäuregruppe in R², bilden kann und (c) einen organischen oder anorganischen Anteil "L" aufweist, der an die funktionellen Gruppen "A" und "B" gebunden werden kann. Repräsentative Linker schließen 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure und 4-(Hydroxymethyl)phenol ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Der Linker kann in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. DCM oder Methanol), gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, der für die spezielle Kopplungsreaktion geeignet ist, an (Harz)-F gekoppelt werden.

[0114] Reagenzien und Reaktionsbedingungen zum Schützen und Entschützen von Verbindungen sind wohl bekannt und beispielsweise in T.W. Greene und P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Ausgabe, Wiley Interscience, N.Y. 1991, 473 Seiten beschrieben. Zusätzlich zu einer geeigneten funktionellen Gruppe in seiner R²-Gruppe weist Piperazin (51.0) Schutzgruppen P¹ und P² auf, die jeweils orthogonal zueinander und zu dem Linker sind. Geeignete Schutzgruppen schließen BOC, Fmoc, CBZ, Allyloxycarbonyl (ALLOC), Benzyl, o-Nitrophenyl und dergleichen ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Harz/Linker (50.0) kann in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, der für die spezielle Kopplungsreaktion geeignet ist, an das N-geschützte Piperazin (51.0) gekoppelt werden, um das gekoppelte Piperazin (52.0) zu ergeben. Das "A" in Einheiten wie R^{2A}, F^A und L^A zeigt an, dass mindestens eine funktionelle Gruppe in der Einheit kovalent an eine andere funktionelle Gruppe gebunden ist.

[0115] Schutzgruppe P¹ kann durch Behandlung mit einem geeigneten Entschützungs- oder -verfahren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf TFA, Piperidin, Hydrogenolyse, Photolyse und dergleichen, entfernt werden, um teilweise entschütztes Piperazin (53.0) zu ergeben. Piperazin (53.0) kann dann in einem geeigneten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, der für die spezielle Reaktion geeignet ist, mit Verbindung R¹Y¹, wobei R¹ wie oben definiert ist und Y¹ eine geeignete Abgangsgruppe ist, umgesetzt werden, um teilweise geschütztes Piperazin (54.0) zu ergeben. Verbindung (54.0) kann wie oben beschrieben entschützt werden, um entschützte Verbindung (55.0) zu ergeben. Verbindung (55.0) kann mit Verbindung (56.0), in der A, B, W und Z wie für Formel 1.0 definiert und Y² eine geeignete Abgangsgruppe ist, alkyliert werden, um Verbindung (57.0) zu ergeben.

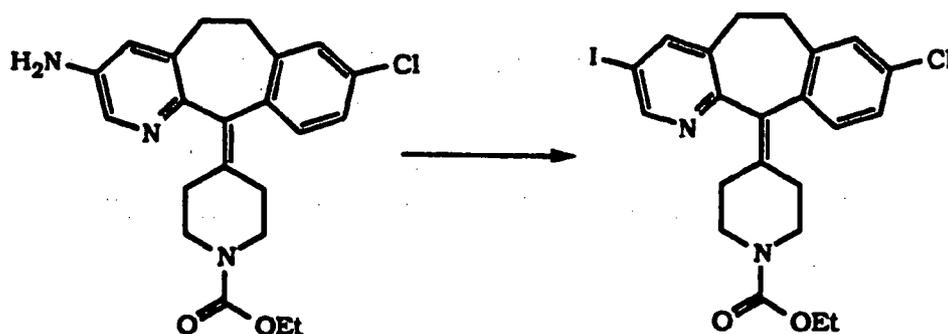
[0116] Verbindung (1.1) kann unter Verwendung eines geeigneten Reagenz oder Verfahrens, das für die spezielle Bindungskopplung geeignet ist, z.B. Photolyse, Acidolyse, Hydrolyse und dergleichen, durch Spaltung der Kopplung zwischen dem Linker und R^{2A} hergestellt werden.

[0117] In den obigen Verfahren ist es mitunter wünschenswert und/oder notwendig, bestimmte R¹- und R²-Gruppen während den Reaktionen zu schützen. Es lassen sich konventionelle Schutzgruppen verwenden, wie in Greene T.W., *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, John Wiley & Sons, N.Y. 1991 beschrieben. Siehe beispielsweise die Gruppen, die in Tabelle 1 auf Seite 60 von WO-A-95/10516 (veröffentlicht am 20. April 1995) aufgeführt sind.

[0118] Verbindungen, die für die Erfindung brauchbar sind, können durch Verfahren, die analog zu denen sind, die oben beschrieben sind, sowie durch Verfahren, die analog zu denen in WO-A-95/10516 beschriebenen Verfahren sind, und durch Verfahren hergestellt werden, die analog zu den in den Beispielen unten beschriebenen Verfahren sind. In den folgenden Beispielen veranschaulichen Beispiele 32, 32A, 32B, 32C, 34, 40 bis 48, 51 und 54 bis 302 die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen.

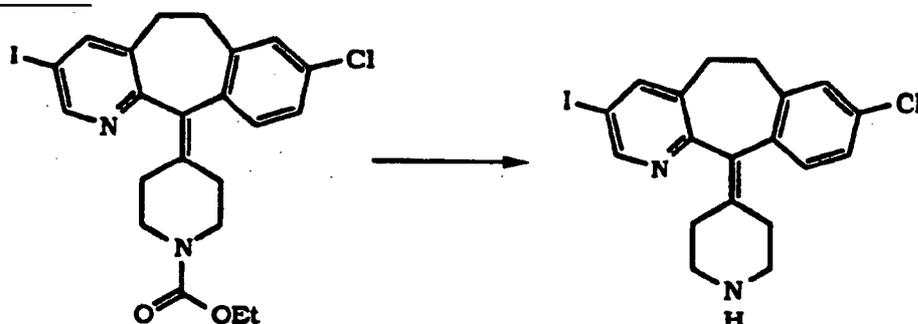
Herstellungsbeispiel 1

Stufe A:



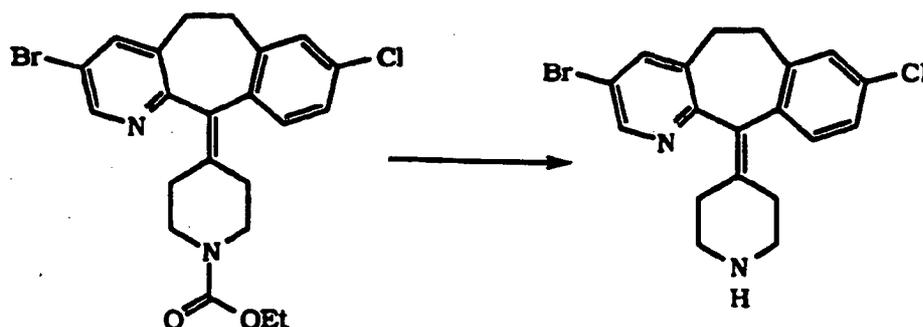
[0119] 6 g (15,11 mmol) der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 47B von WO-A-95/10516 und Benzol wurden kombiniert, und 2,3 g (9,6 mmol) Iod wurden hinzugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden auf Rückfluss erwärmt, gekühlt und danach mit 50 ml CH_2Cl_2 verdünnt. Die organische Phase wurde mit 5 % NaHSO_3 (wässrig) (3×80 ml), danach mit 1 M NaOH (wässrig) (2×80 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Es wurde zu einem Rückstand konzentriert, chromatographiert (Silikagel, 30 % EtOAc /Hexane), um 3,2 g (42 % Ausbeute) der Produkt-Iodverbindung zu ergeben. MS, $\text{MH}^+ = 509$.

Stufe B:



[0120] Das Produkt aus Stufe A wurde nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Beispiel 358, Stufe A von WO-A-95/10516 beschrieben hydrolysiert, um das Iodaminprodukt in 89 % Ausbeute zu ergeben.

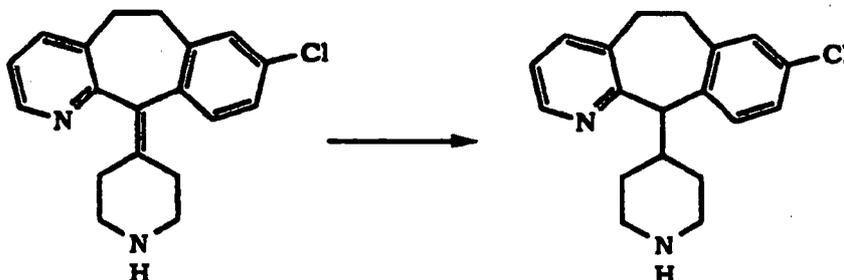
Herstellungsbeispiel 2



[0121] Das Produkt von Herstellungsbeispiel 47, Stufe C von WO-A-95/10516 (2,42 g) wurde nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Beispiel 358, Stufe A von WO-A-95/10516 beschrieben hydrolysiert, um 1,39 g (69 % Ausbeute) des Bromaminprodukts zu ergeben.

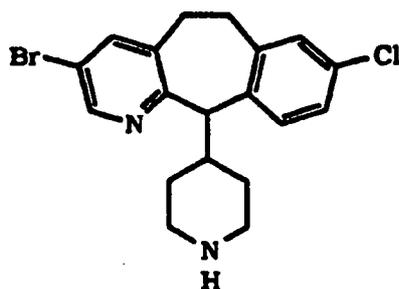
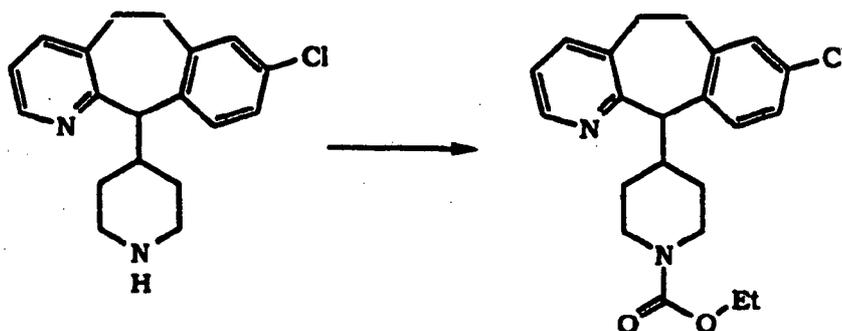
Herstellungsbeispiel 3

Stufe A:

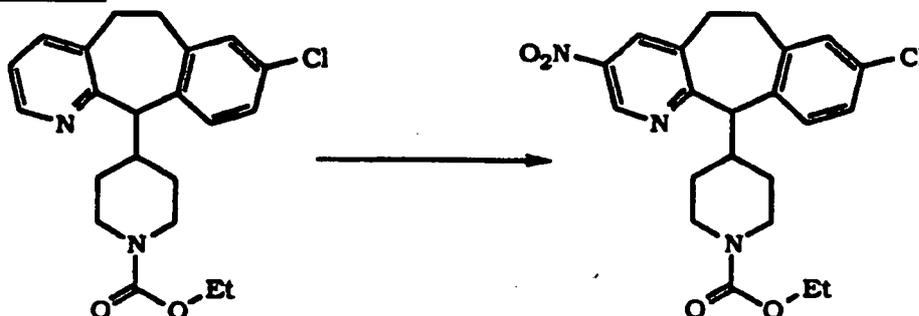


[0122] 82,0 g (0,26 mol) des Produkts von Herstellungsbeispiel 1, Stufe G von WO-A-95/10516 and 1 l Toluol wurden kombiniert, anschließend wurden 20,06 g (0,53 mol) LiAlH_4 zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Rückfluss erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und es wurde etwa 1 l Et_2O zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von gesättigtem Na_2SO_4 (wässrig), bis sich ein Niederschlag bildete. Es wurde filtriert, und das Filtrat wurde 30 Minuten über MgSO_4 gerührt, danach im Vakuum konzentriert, um die Produktverbindung in 83 % Ausbeute zu ergeben. Massenspektrum: $\text{MH}^+ = 313$.

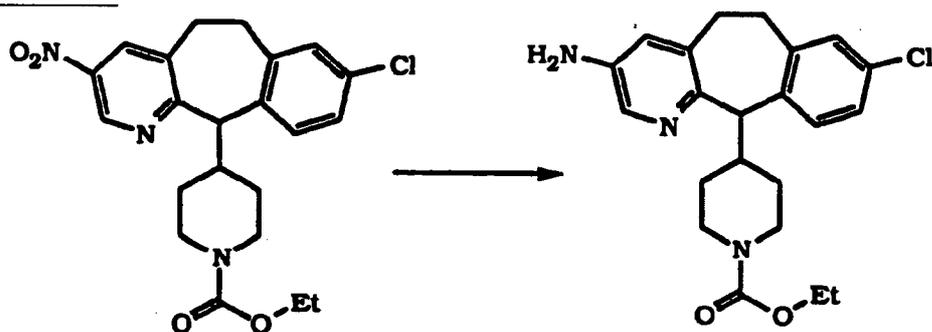
Herstellungsbeispiel 4

Stufe A:

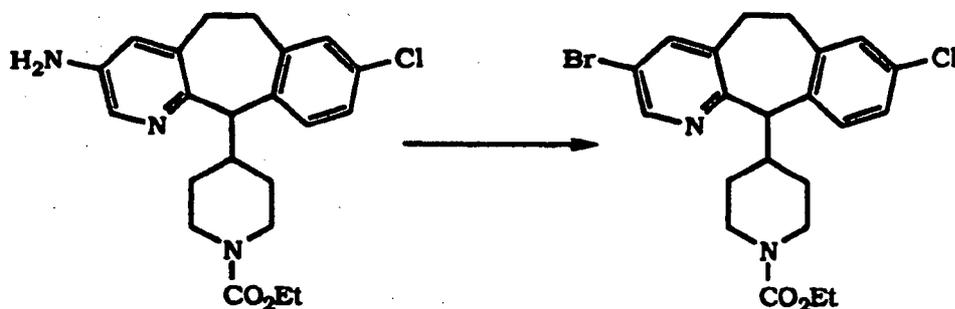
[0123] 24,32 g (74,9 mmol) des Produkts von Herstellungsbispiel 3, Stufe A, 500 ml Toluol, 83 ml Et₃N und 65,9 ml Ethylchlorformiat wurden kombiniert, und die Mischung wurde über Nacht auf Rückfluss erwärmt. Sie wurde auf 25 °C gekühlt, in 200 ml Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Der Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 50 % EtOAc/Hexan) um 15 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 385.

Stufe B:

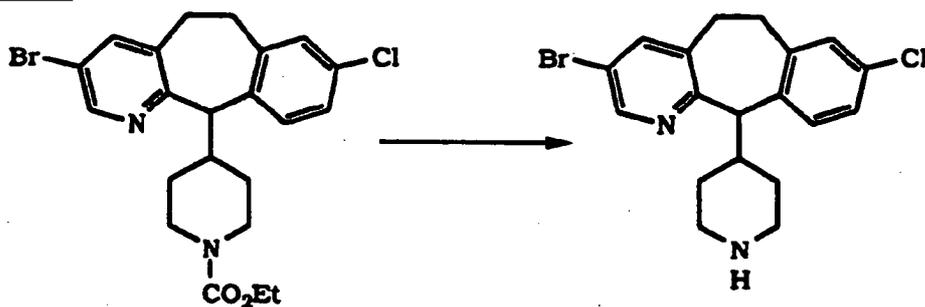
[0124] 3,2 g (10,51 mmol) Tetra-n-butylammoniumnitrat wurden in 25 ml CH₂Cl₂ gelöst und 2,2 g (10,51 mmol, 1,5 ml) TFFA wurden zugegeben. Es wurde auf 0 °C gekühlt, und die Mischung wurde (mittels Kanüle) zu einer Lösung von 3,68 g (9,56 mmol) des Produkts von Stufe A in 50 ml CH₂Cl₂ bei 0 °C zugegeben, und danach 3 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde auf 25 °C erwärmen gelassen, während über Nacht gerührt wurde, dann wurde mit gesättigtem NaHCO₃ (wässrig) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 30 % EtOAc/Hexan), um 1,2 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 430.

Stufe C:

[0125] 2,0 g (4,7 mmol) des Produkts von Stufe B und 150 ml 85 % EtOH (wässrig) wurden kombiniert, 2,4 g (42 mmol) Fe-Späne und 0,24 g (2,1 mmol) CaCl₂ wurden zugegeben und für 16 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die heiße Mischung wurde durch ein Bett von Celite® gefiltert, das Celite® wurde mit heißem EtOH gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, um 100 % Ausbeute der Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 400.

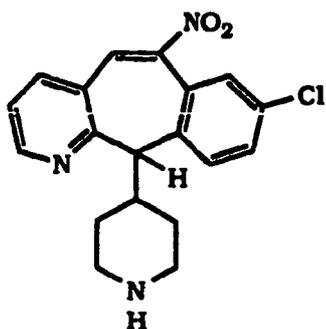
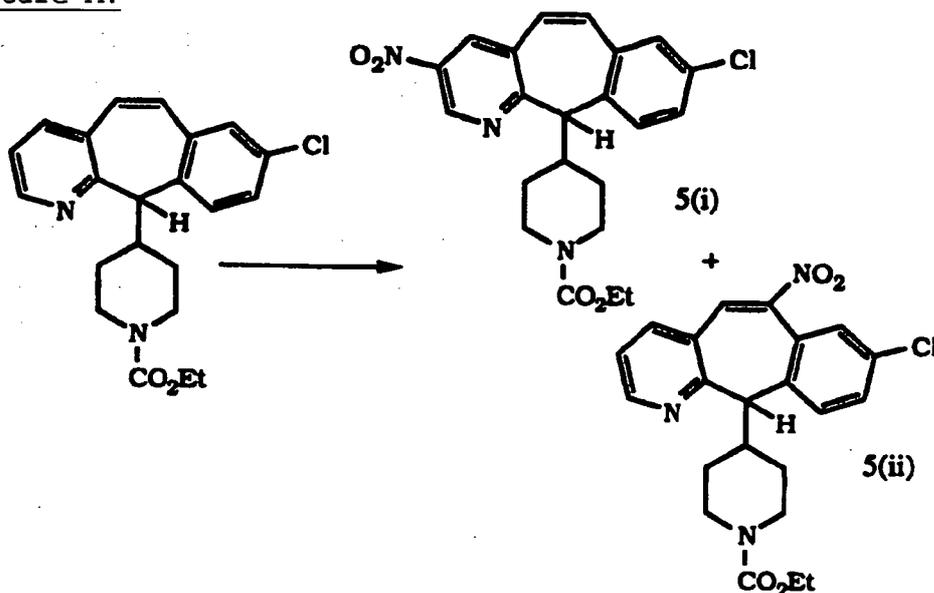
Stufe D:

[0126] 2,0 g (5,2 mmol) des Produkts aus Stufe C und 20 ml 48 % HBr wurden kombiniert, und die Mischung wurde auf -5 °C gekühlt. Die Mischung wurde bei -5 °C für 15 Minuten gerührt, und eine Lösung von 1,07 g (15,5 mmol) NaNO₂ in 10 ml Wasser wurde langsam zugegeben. Es wurde für 45 Minuten gerührt, danach mit 50 % NaOH (wässrig) auf pH ~10 gequentscht. Es wurde mit EtOAc extrahiert, die kombinierten Extrakte über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, um die Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 465.

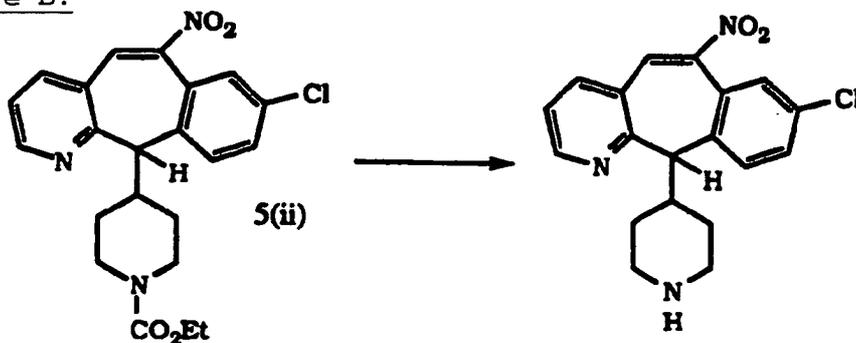
Stufe E:

[0127] 4 g des Produkts aus Stufe D wurden nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie für Beispiel 358, Stufe A von WO-A-95/10516 beschrieben hydrolysiert, um 1,39 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 392.

Herstellungsbeispiel 5

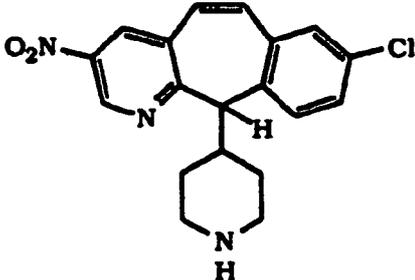
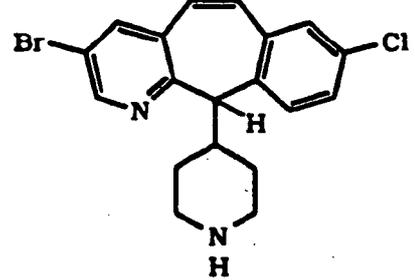
Stufe A:

[0128] 14,95 g (39 mmol) des Produkts von Herstellungsbeispiel 34A von WO-A-95/10516 und 150 ml CH₂Cl₂ wurden kombiniert, danach wurden 13,07 g (42,9 mmol) (nBu)₄NNO₃ zugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von 6,09 ml (42,9 mmol) TFAA in 20 ml CH₂Cl₂ wurde langsam (tropfenweise) über 1,5 Stunden zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei 0 °C gehalten, dann nacheinander mit gesättigtem NHCO₃ (wässrig), Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, EtOAc/Hexan-Gradient), um 4,32 g bzw. 1,90 g der beiden Produktverbindungen 5(i) bzw. 5(ii) zu ergeben. MS (5(i)): MH⁺ = 428,2; MS (5(ii)): MH⁺ = 428,3.

Stufe B:

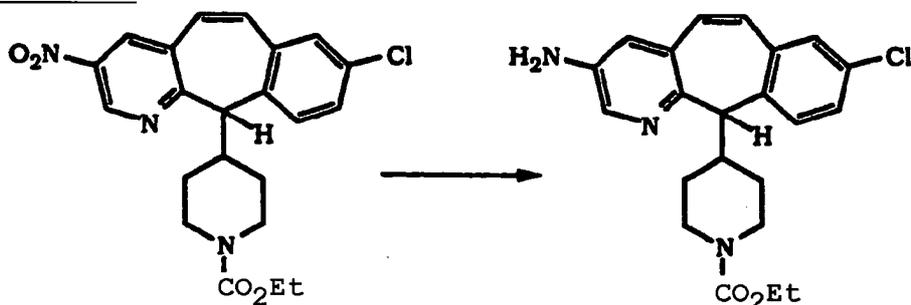
[0129] Die Verbindung 5(ii) aus Stufe A (0,20 g) wurde nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie für Beispiel 358, Stufe A von WO-A-95/10516 beschrieben hydrolysiert, um 0,16 g der Produktverbindung zu ergeben.

[0130] Unter Verwendung der gezeigten Ausgangsverbindungen und der im Wesentlichen selben Verfahren wie in Herstellungsbeispiel 5, Stufe B beschrieben, wurden die folgenden Produktverbindungen hergestellt:

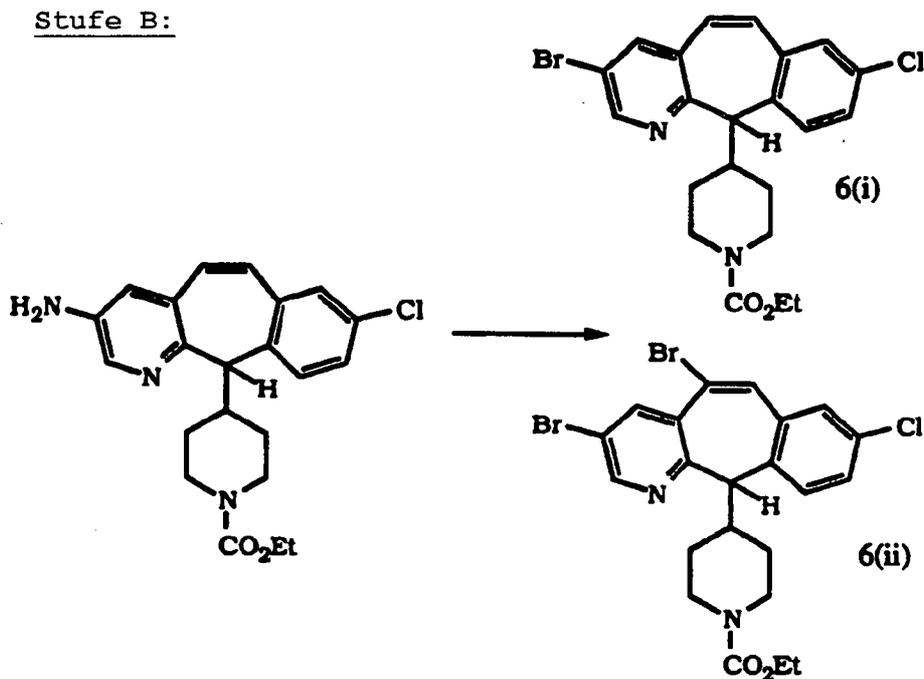
Ausgangs-Verbindung	Verbindung	Analytische Daten
Herstellungsbeispiel 5, Stufe A, Verbindung 5(i)	 Herstellungsbeispiel 5A	---
Herstellungsbeispiel 6, Stufe B, Verbindung 6(i)	 Herstellungsbeispiel 5C	MS: MH ⁺ = 466.9

Herstellungsbeispiel 6

Stufe A:

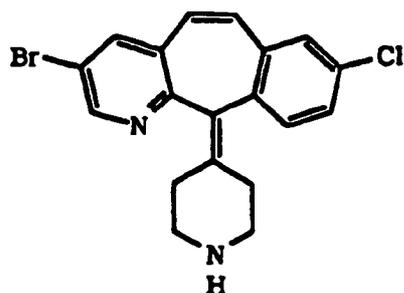
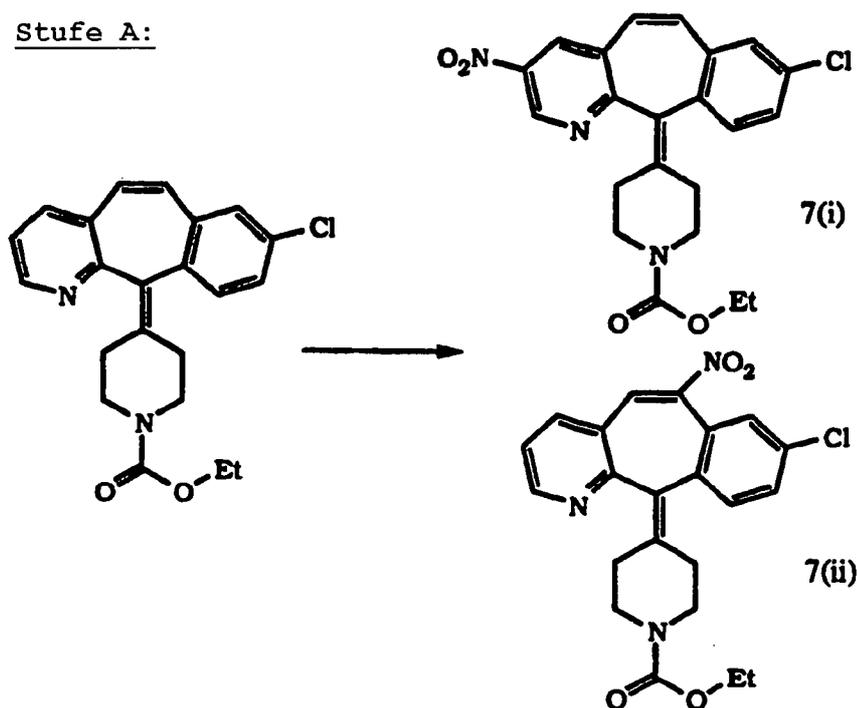


[0131] 22,0 g (51,4 mmol) des Produkts 5(i) aus Präparation 5, Stufe A, 150 ml 85 % EtOH (wässrig), 25,85 g (0,463 mol) Fe-Pulver und 2,42 g (21,8 mmol) CaCl₂ wurden kombiniert und über Nacht auf Rückfluss erwärmt. 12,4 g (0,222 mol) Fe-Pulver und 1,2 g (10,8 mmol) CaCl₂ wurden zugegeben und für 2 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Weitere 12,4 g (0,222 mol) Fe-Pulver und 1,2 g (10,8 mol) CaCl₂ wurden zugegeben und für weitere 2 Stunden auf Rückfluss erwärmt. Die heiße Mischung wurde durch Celite[®] filtriert, das Celite[®] mit 50 ml heißem EtOH gewaschen und das Filtrat im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. 100 ml wasserfreies EtOH wurden zugegeben, es wurde zu einem Rückstand konzentriert und der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, MeOH/CH₂Cl₂-Gradient), um 16,47 g der Produktverbindung zu ergeben.

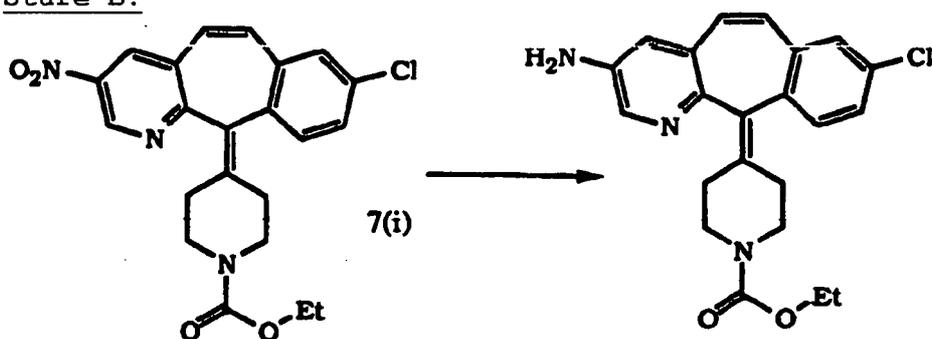
Stufe B:

[0132] 16,47 g (41,4 mmol) der Produktverbindung aus Herstellungsbeispiel 6, Stufe A und 150 ml 48 % HBr (wässrig) wurden kombiniert und auf $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. 18 ml Brom wurden langsam (tropfenweise) zugegeben und anschließend wurde eine Lösung von 8,55 g (0,124 mol) NaNO₃ in 85 ml Wasser langsam (tropfenweise) zugegeben. Es wurde für 45 Minuten bei $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und danach durch Zugabe von 50 % NaOH (wässrig) der pH auf 10 eingestellt. Es wurde mit EtOAc extrahiert, die Extrakte mit Salzlösung gewaschen und die Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, EtOAc/Hexan-Gradient), um 10,6 g bzw. 3,28 g der beiden Produktverbindungen 6(i) bzw. 6(ii) zu ergeben. MS 6(i): MH⁺ = 461,2, MS 6(ii): MH⁺ = 539.

Herstellungsbeispiel 7

Stufe A:

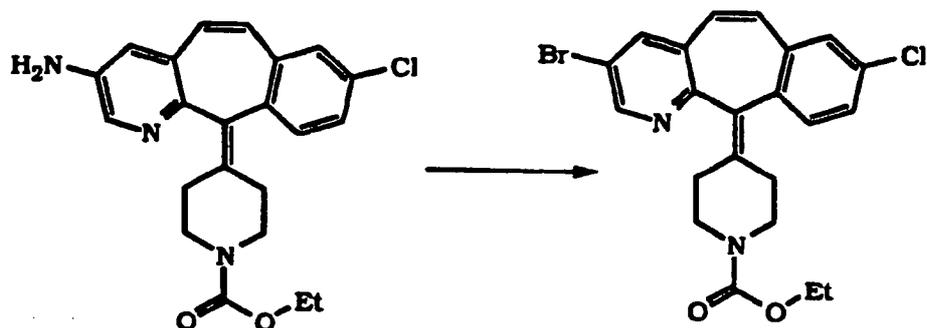
[0133] 1,07 g (3,52 mmol) Tetrabutylammoniumnitrat, 4 ml Wasserfreies CH_2Cl_2 und 0,743 g (3,52 mmol) TFAA wurden kombiniert und die resultierende Mischung wurde zu einer Lösung von 1,22 g (3,20 mmol) der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 37 von WO-A-95/10516 in 8 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur gegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 20 ml gesättigtem NaHCO_3 (wässrig) und 20 ml Salzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Es wurde im Vakuum konzentriert und der resultierende Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, EtOAc/Hexan), um 0,216 g der Produktverbindung 7(i) und 0,27 g der Produktverbindung 7(ii) zu ergeben. MS: (7(i)) $\text{MH}^+ = 426$, Schmelzpunkt (7(i)) $97,5\text{-}99,2^\circ\text{C}$.

Stufe B:

[0134] Das Produkt 7(i) aus Stufe A wurde nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Herstellungs-

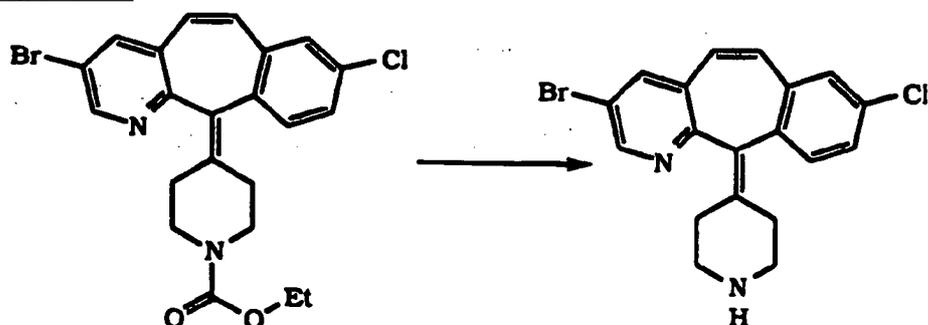
beispiel 47, Stufe B von WO-A-95/10516 beschrieben reduziert, um die Produktverbindung zu ergeben. MS: $MH^+ = 396$.

Stufe C:



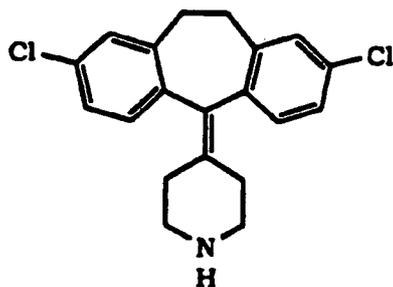
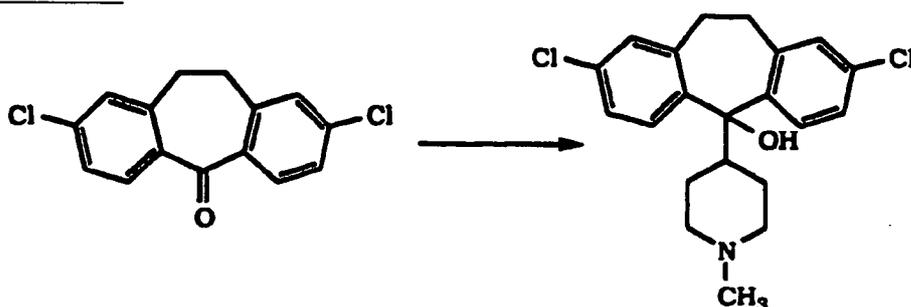
[0135] Das Produkt aus Stufe B wurde mit HBr und Br_2 nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Herstellungsbeispiel 47, Stufe C von WO-A-95/10516 beschrieben umgesetzt, um die Produktverbindung zu ergeben. MS: $MH^+ = 459$.

Stufe D:

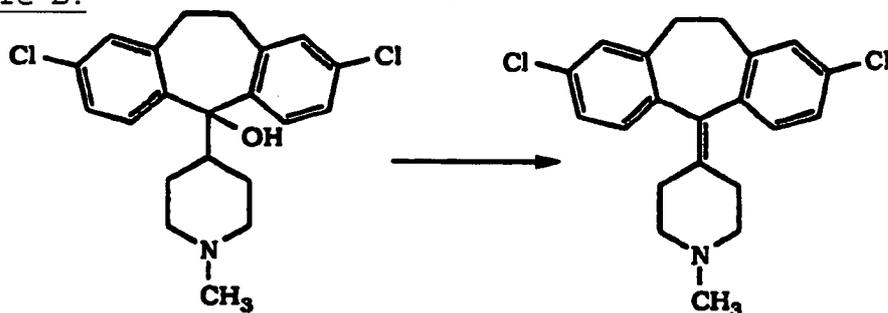


[0136] 0,83 g des Produkts aus Stufe C wurden hydrolysiert, indem das Produkt mit wasserfreiem EtOH und konzentrierter HCl kombiniert wurde und unter Rückfluss gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf etwa $0^\circ C$ gekühlt und durch Zugabe von KOH basisch gemacht. Es wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, der Extrakt über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 0,56 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: $MH^+ = 387$.

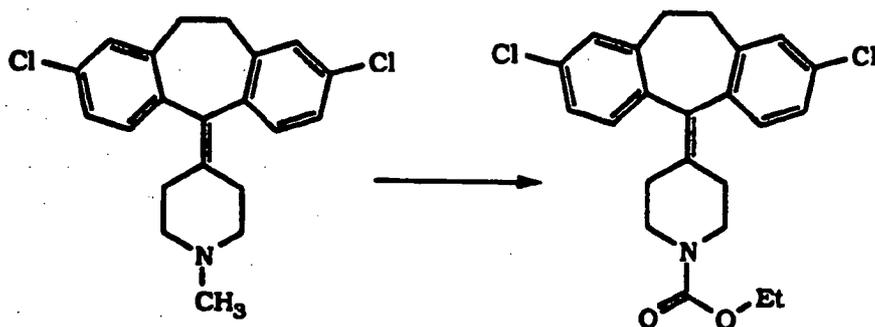
Herstellungsbeispiel 8

Stufe A:

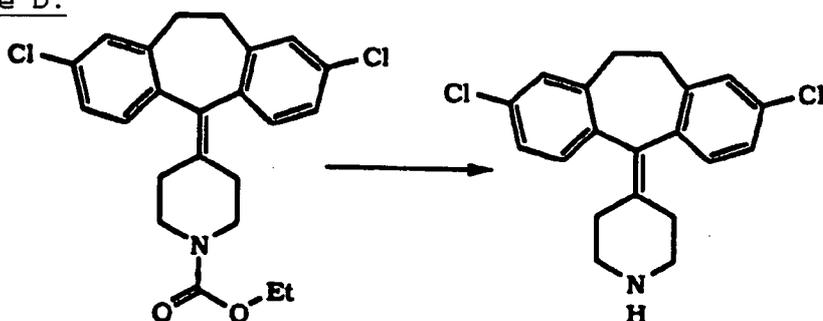
[0137] 7,3 g (26,4 mmol) des Ausgangs-Ketons (siehe J. Med. Chem., 4238 (1992)) und 230 ml THF wurden kombiniert und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von 32,2 mmol N-Methyl-piperidin-4-magnesiumbromid in 26 ml THF wurde zugegeben und es wurde für 4 Stunden bei 0 °C bis 5 °C gerührt. 400 ml EtOAc wurden zugegeben, es wurde mit gesättigtem NH₄Cl (wässrig) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, etwa 200 ml CH₂Cl₂ zugegeben und für 0,5 Stunden gerührt. Es wurde filtriert, um den resultierenden Feststoff aufzufangen, und das Filtrat auf ein Volumen von etwa 100 ml konzentriert und 18 Stunden bei 5 °C absetzen gelassen. Es wurde filtriert und die Feststoffe kombiniert, um insgesamt 7 g (19,4 mmol) der Produktverbindung zu erhalten, Schmelzpunkt = 153,7-158 °C; MS: (CI) MH⁺ = 376.

Stufe B:

[0138] 5 g des Produkts aus Stufe A und 30 ml TFA wurden bei Umgebungstemperatur kombiniert und 1 Stunde gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit gesättigter NaHCO₃ (wässrig) gewaschen. Es wurde im Vakuum konzentriert, um 4,64 g der Produktverbindung zu ergeben. Schmelzpunkt = 136,7-138 °C; MS: (FAB) MH⁺ = 358.1.

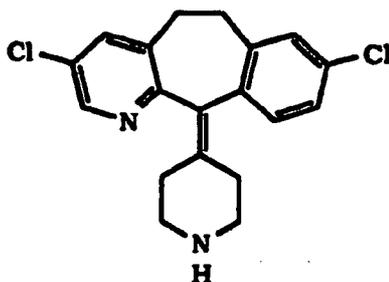
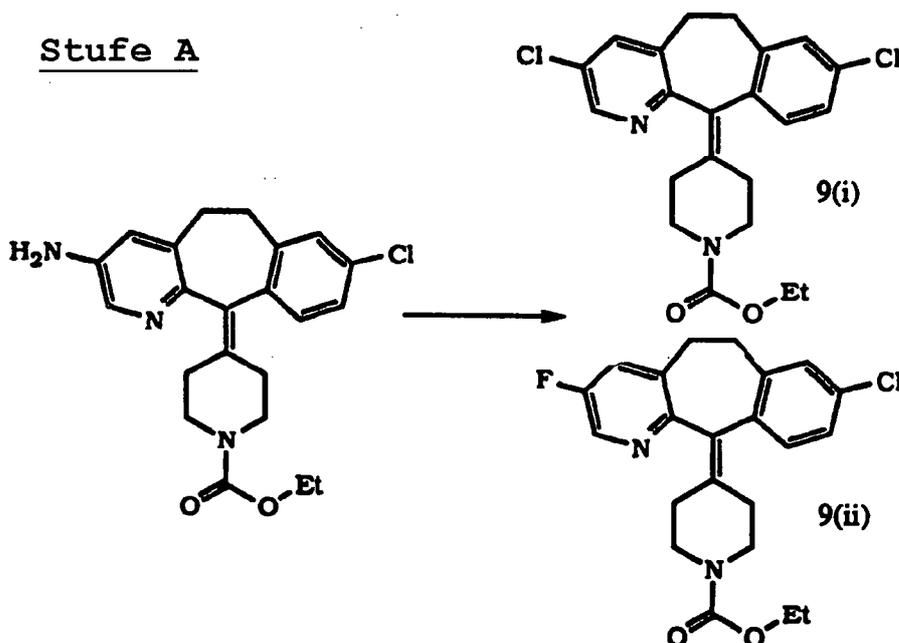
Stufe C:

[0139] 0,6 g (1,75 mmol) des Produkts aus Stufe B und 25 ml Toluol wurden kombiniert, 0,73 ml (5,27 mmol) Et₃N und 1,34 ml (14 mmol) ClCO₂Et hinzugegeben und 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Es wurden weitere 0,7 ml ClCO₂Et zugegeben, eine weitere Stunde erwärmt, danach auf 25 °C abgekühlt und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit 1 N NaOH (wässrig), gefolgt von Salzlösung gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 10 % EtOAc/Hexane), um 0,55 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: (FAB) MM⁺ = 416,2.

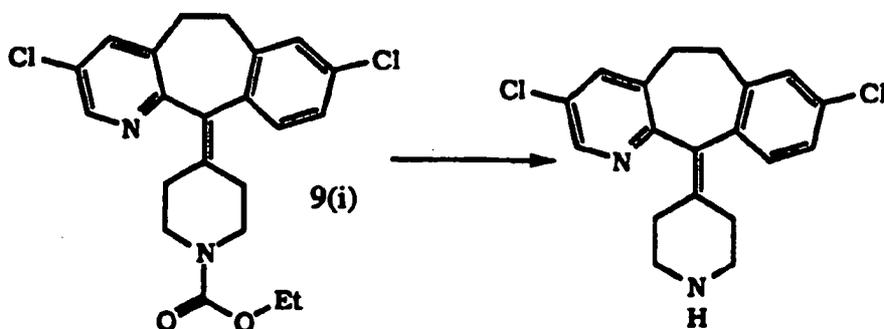
Stufe D:

[0140] 5 g (12,5 mmol) des Produkts aus Stufe C wurden in 30 % HBr in HOAc gelöst und 24 Stunden auf 40 °C erwärmt, danach wurde die Mischung vorsichtig zu kalter 25 % NaOH (wässrig) gegeben. Es wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 100 ml) extrahiert, die Extrakte zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 5 % bis 30 % MeOH/CH₂Cl₂), um 2,18 g der Produktverbindung zu ergeben. Schmelzpunkt = 159,5-160,8 °C; MS: MH⁺ = 344,1.

Herstellungsbeispiel 9

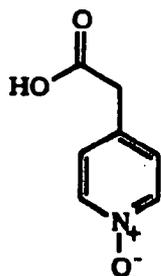
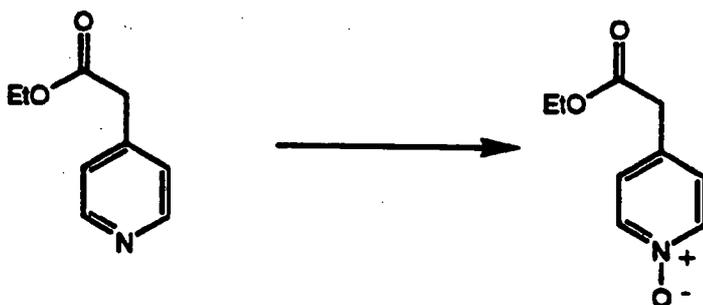
Stufe A

[0141] 16,25 g (40,83 mmol) des Produkts aus Herstellungsbeispiel 47, Stufe B von WO-A-95/10516 und eine Aufschlämmung von 7,14 g (61,11 mmol) NOBF_4 in 100 ml CH_2Cl_2 wurden kombiniert und die Mischung 3 Stunden gerührt. Es wurden 100 ml *o*-Dichlorbenzol zugegeben und 5 Stunden erwärmt, wobei das CH_2Cl_2 von der Mischung destilliert wurde. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, 200 ml CH_2Cl_2 zugegeben und mit Wasser (2×200 ml) gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 20 % EtOAc/Hexan), um 4,1 g Produktverbindung 9(i) und 4,01 g Produktverbindung 9(ii) zu ergeben. MS (9(i)): $\text{MH}^+ = 418$, MS (9(ii)): $\text{MH}^+ = 401$.

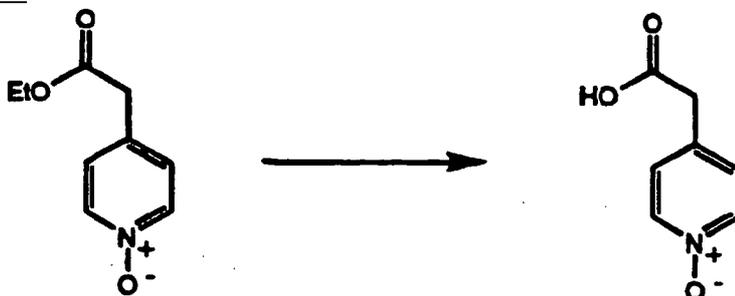
Stufe B:

[0142] Das Produkt 9(i) aus Stufe A wird nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Beispiel 358, Stufe A von WO-A-95/10516 beschrieben hydrolysiert, um die Produktverbindung zu ergeben. MS: $\text{MH}^+ = 346$.

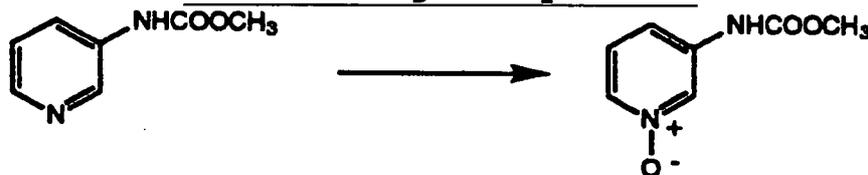
Herstellungsbeispiel 10

Stufe A:

[0143] 10 g (60,5 mmol) Ethyl-4-pyridylacetat und 120 ml trockenes CH_2Cl_2 wurden bei -20°C kombiniert, 10,45 g (60,5 mmol) MCPBA zugegeben und bei -20°C 1 Stunde und danach bei 25°C 67 Stunden gerührt. Es wurden weitere 3,48 g (20,2 mmol) MCPBA hinzugegeben und 24 Stunden bei 25°C gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit gesättigter NaHCO_3 (wässrig) und danach wassergewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 2 % bis 5,5 % (10 % NH_4OH in MeOH)/ CH_2Cl_2), um 8,12 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: $\text{MH}^+ = 182,15$.

Stufe B:

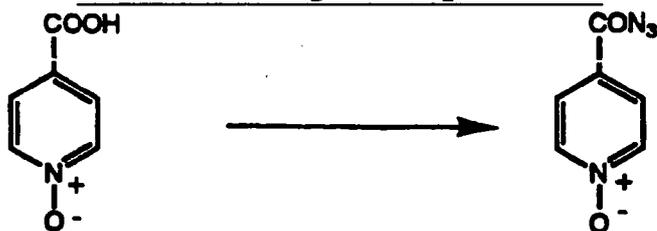
[0144] 3,5 g (19,3 mmol) des Produkts von Stufe A, 17,5 ml EtOH und 96,6 ml 10 % NaOH (wässrig) wurden kombiniert und die Mischung 2 Stunden auf 67°C erwärmt. 2 N HCl (wässrig) wurde zugegeben, um den pH-Wert auf 2,37 einzustellen, und es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. 200 ml trockenes EtOH wurden zugegeben, durch Celite® filtriert und der Filterkuchen mit trockenem EtOH (2×50 ml) gewaschen. Die kombinierten Filtrate wurden im Vakuum konzentriert, um 2,43 g der Titelverbindung zu ergeben.

Herstellungsbeispiel 11

[0145] 10 g (65,7 mmol) 3-Methoxycarbonylaminopyridin und 150 ml CH_2Cl_2 wurden kombiniert, auf 0°C gekühlt und langsam (tropfenweise) wurde eine Lösung von 13,61 g (78,84 mmol) MCPBA in 120 ml CH_2Cl_2 bei 0°C über einen Zeitraum von 1 Stunde zugegeben. Die Mischung wurde 5 Tage bei 25°C gerührt, danach mit gesättigter NaHCO_3 (wässrig), danach mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 2 % bis 5 % (10 % NH_4OH in Me

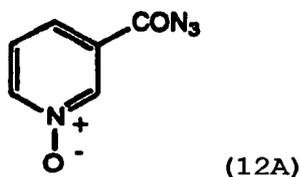
OH)/CH₂Cl₂), um die Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 169.

Herstellungsbeispiel 12



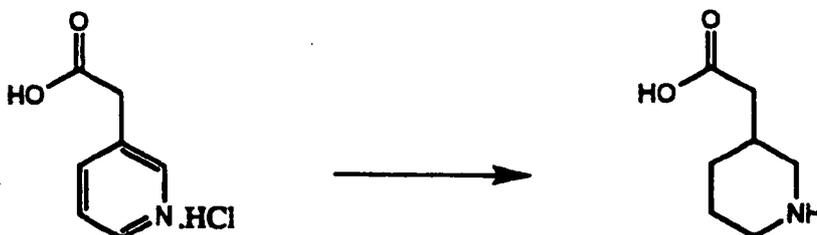
[0146] 5 g (36,0 mmol) Isonicotinsäure-1-N-oxid und 150 ml wasserfreies DMF wurden kombiniert, 5,5 ml (39,6 mmol) Et₃N zugegeben und 0,5 Stunden bei 0 °C gerührt. Es wurden langsam (tropfenweise) 8,5 ml (39,6 mmol) Diphenylphosphorylazid bei 0 °C im Verlauf von 10 Minuten zugegeben, 1 Stunde bei 0 °C und danach 24 Stunden bei 25 °C gerührt (wie allgemein in Pavia et al., Journal of Medicinal Chemistry, 33 854-861 (1990) beschrieben). Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 0,5 % bis 1 % MeOH/CH₂Cl₂), um 5,9 g der Produktverbindung zu ergeben.

[0147] Unter Verwendung von Nicotinsäure-1-N-oxid und nach im Wesentlichen dem gleichen Verfahren wie für Herstellungsbeispiel 12 beschrieben wurde die folgende Verbindung hergestellt:



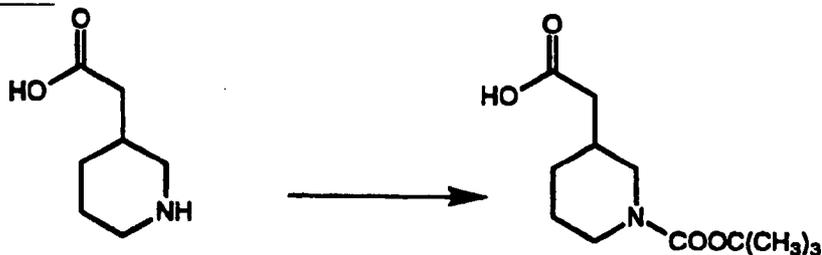
Herstellungsbeispiel 13

Stufe A:



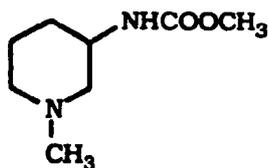
[0148] 25 g (144 mmol) 3-Pyridylelessigsäurehydrochlorid wurden 144 Stunden unter Verwendung des Verfahrens, das im Herstellungsbeispiel 15 von WO-A-95/10516 beschrieben ist, hydriert, um 20 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 144.

Stufe B:



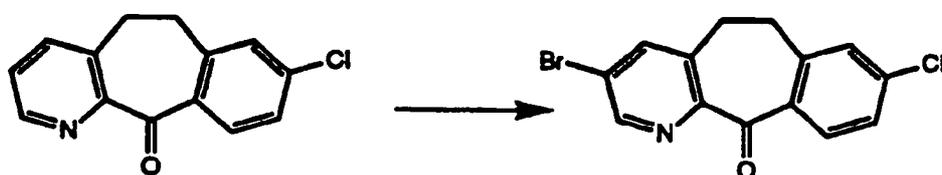
[0149] 12 g (83,8 mmol) des Produkts von Stufe B wurden 148 Stunden unter Verwendung des Verfahrens umgesetzt, das in dem Herstellungsbeispiel 13, Stufe B von WO-A-95/10516 beschrieben ist, um 17,5 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 244,25.

Herstellungsbeispiel 14



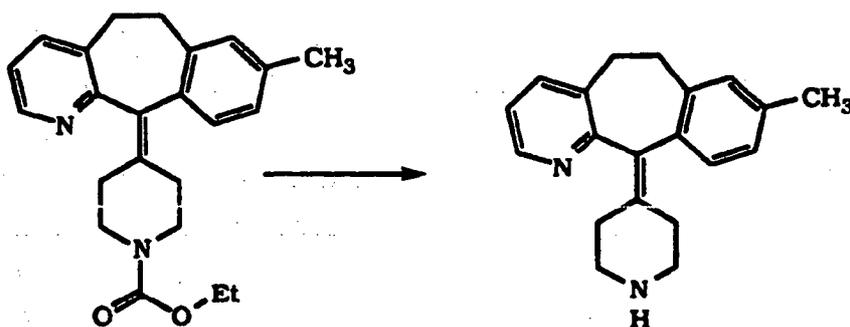
[0150] 25 g (164,4 mmol) Methyl-3-pyridylcarbamate und 163,3 ml 1 N HCl (wässrig) wurden kombiniert, gerührt, bis sich alle Feststoffe gelöst hatten, und danach über 10 % Pd/C bei 25 °C und 379 kPa (55 psi) 220 Stunden hydriert. Es wurde filtriert, die Feststoffe mit Wasser gewaschen und die kombinierten Filtrate mit 150 ml BioRad AG1XB Ionenaustauscherharz (OH⁻) behandelt. Es wurde filtriert, das Harz mit Wasser gewaschen und das Filtrat auf ein Volumen von 100 ml konzentriert. 16,43 ml (197,3 mmol) 37 % Formalin wurden zugegeben und über 10 % Pd/C bei 25 °C und 379 kPa (55 psi) für 89 Stunden hydriert. Es wurde filtriert, die Feststoffe mit Wasser gewaschen und im Vakuum konzentriert, um 24,3 g der Titelverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 173,2.

Herstellungsbeispiel 15



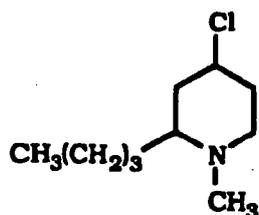
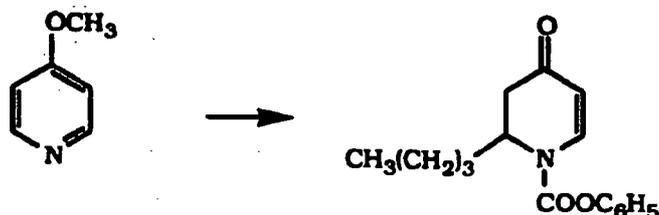
[0151] 50,0 g (20,5 mmol) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on wurden auf 0 °C gekühlt, langsam 75 ml (93,69 mmol) Schwefelmonochlorid im Verlauf von 20 Minuten zugegeben, danach langsam 25 ml (48,59 mmol) Br₂ im Verlauf von 15 Minuten zugegeben. Es wurde 20 Stunden auf 95 °C erwärmt, 12,5 ml (24,3 mmol) Br₂ zugegeben und weitere 24 Stunden erwärmt. Die Mischung wurde gekühlt und langsam zu einer Mischung von CH₂Cl₂ und 1 N NaOH (wässrig) bei 0 °C gegeben. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (Silikagel, 500 ml CH₂Cl₂, danach 0,2 % bis 5 % (10 % NH₄OH in MeOH)/CH₂Cl₂), danach erneut chromatographiert (Silikagel, 3 % bis 8,5 % EtOAc/Hexan), um 8,66 g Produktverbindung zu ergeben. MS: MH⁺ = 322.

Herstellungsbeispiel 16

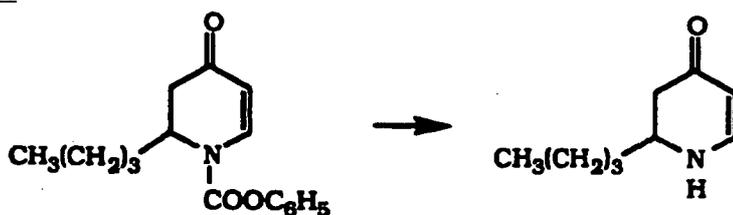


[0152] 0,16 g (0,46 mmol) 4-(8-Methyl-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-ethoxycarbonylpiperidin wurden in 2 ml EtOH gelöst und 4 ml 12 N HCl zugegeben. Die Lösung wurde für 3 Stunden auf 85 °C erwärmt, danach auf 25 °C gekühlt. Der pH wurde mit 50 % NaOH (wässrig) auf 10 eingestellt und es wurde mehrmals mit 50 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, um die Produktverbindung zu ergeben.

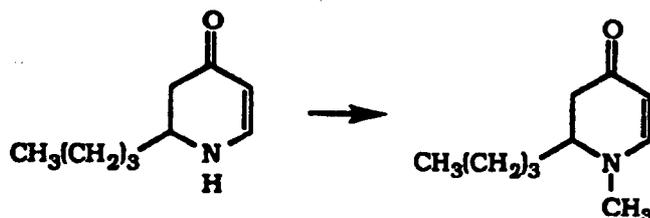
Herstellungsbeispiel 17

Stufe A:

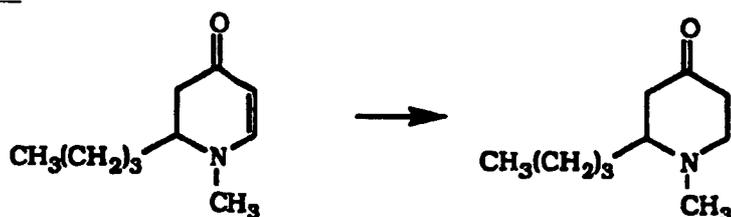
[0153] 4-Methoxypyridin wurde mit n-Butyl-Grignard und Phenylchloroformiat nach im Wesentlichen demselben Verfahren umgesetzt, wie in Comins et al., Tet. Lett., 27, (38) 4549-4552 (1986) beschrieben, um das gewünschte ungesättigte Ketopiperidinprodukt zu ergeben.

Stufe B:

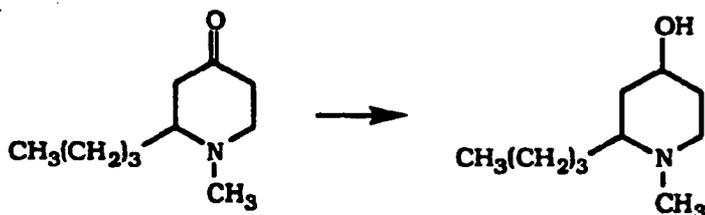
[0154] Das Produkt von Stufe A wurde nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Herstellungsbeispiel 34C von WO-A-95/10516 beschrieben hydrolysiert, um das Aminprodukt zu ergeben.

Stufe C:

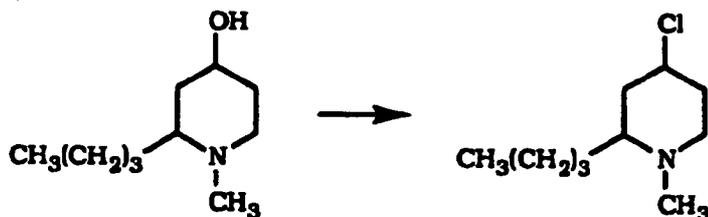
[0155] Das Produkt von Stufe B wurde methyliert, indem es bei Raumtemperatur mit Methyljodid und NaH umgesetzt wurde, um das N-Methyl-Produkt zu bilden.

Stufe D:

[0156] Das Produkt von Stufe D wurde unter Verwendung von 10 % Pd/C hydriert, um die Produktverbindung zu bilden.

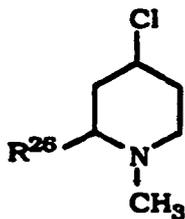
Stufe E:

[0157] Das Produkt von Stufe D wurde bei Raumtemperatur mit NaBH_4 in EtOH umgesetzt, um das Alkoholprodukt zu bilden.

Stufe F:

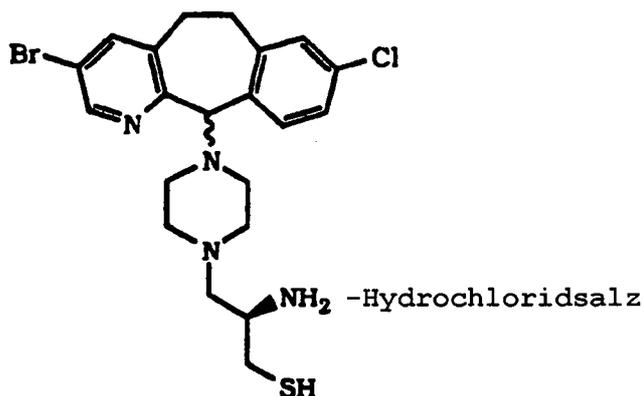
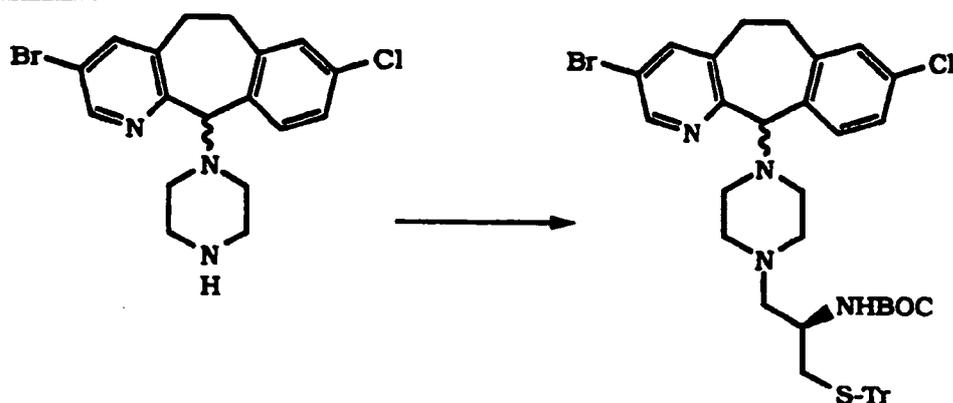
[0158] Das Produkt von Stufe E wurde mit einem Überschuss von SOCl_2 in Pyridin behandelt, um das 4-Chlorpiperidin zu ergeben.

[0159] Nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Herstellungsbeispiel 17, Stufen A bis F beschrieben unter Verwendung des geeigneten Grignard-Reagenz anstelle von n-Butyl-Grignard können auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:



Herstellungsbeispiel Nr.	R ²⁶
18	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
19	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$
20	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3-$
21	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{OCH}_2\text{CH}_2-$
22	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$
23	
24	
25	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
26	
27	$\text{CH}_3\text{CONH}(\text{CH}_2)_4-$

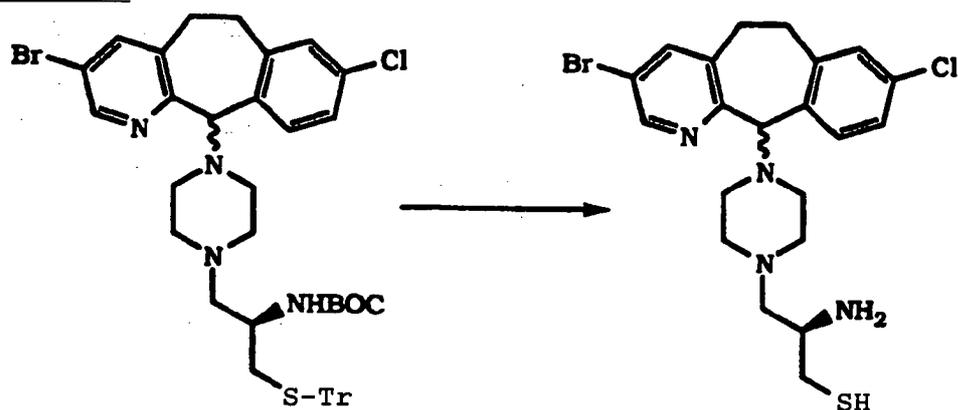
Beispiel 1

Stufe A:

[0160] Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 40 von WO-A-95/10516 (1 Äquivalent) (1,0 g) in trockenem Methylenchlorid (11,85 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (30,5 Äquivalente) (5,29 ml) behandelt, und die Lösung wurde 0,5 Stunden bei 25 °C gerührt. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und danach wieder zur Trockene eingedampft, um das Trifluoressigsäuresalz zu ergeben. Dies wurde in trockenem DMF (15 ml) gelöst und Triethylamin wurde tropfenweise zugegeben, bis der pH 6,2 erreichte. Natriumtriacetoxyborhydrid (1,81 Äquivalente) (0,98 g) und zerkleinertes, aktiviertes 4 Å-Molekularsieb (1,48 g) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde bei 0 °C unter Argon gerührt. Eine Lösung von 2(R)-N-tert.-Butoxycarbonylamino-3-triphenylmethyl-propanal (0,91 Äquivalente) (1,037 g) in trockenem DMF (8 ml) wurde tropfenweise im Verlauf von 40 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde über einen Zeitraum von 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Mischung wurde filtriert und zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 0,5 bis 4 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert, um eine diastereomere Mischung von Isomer A und Isomer B zu ergeben. Ausbeute: 0,9073 g, MH⁺ 825,2.

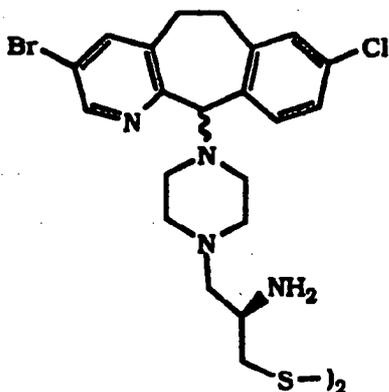
[0161] Das N-Formylderivat der Ausgangsreaktanten wurde ebenfalls isoliert (Ausbeute: 0,4945 g). Die Verwendung von Dichlorethan als Lösungsmittel in der obigen Reaktion anstelle von DMF vermeidet die Bildung des N-Formylderivats.

[0162] Die Mischung von Diastereoisomeren A und B (0,683 g) wurde auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 5 % Aceton in Methylenchlorid als Eluierungsmittel getrennt, um die reinen Formen von Isomer A (89,2 mg) und Isomer B (66,4 mg) zusammen mit einer überlappenden Mischung bei Isomer A (384,1 mg) zu ergeben.

Stufe B:

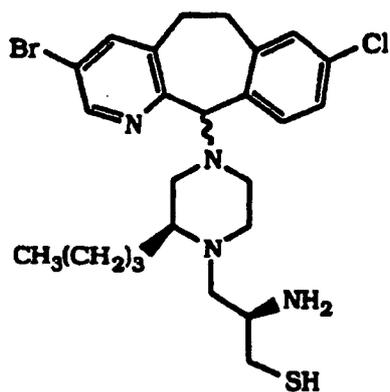
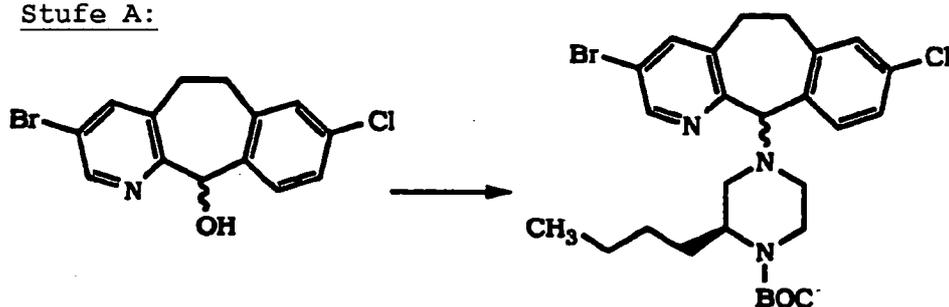
[0163] Nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Beispiel 21, Schritt B beschrieben wurde die Titelverbindung (Isomere A und B) aus obiger Stufe A (1 Äquivalent) (1,024 g) mit Triethylsilan (0,089 ml) und Trifluoressigsäure (1,043 ml) in Methylchlorid (10,24 ml) umgesetzt, um die Titelverbindung als Hydrochloridsalz zu ergeben. Ausbeute: 0,5303 g; MH^+ 483,0. Protonenresonanz-Daten (PMR-Daten) (D_2O): aromatische Protonensignale bei: 7,28, 7,37 (2H), 8,23, 8,68.

Beispiel 2

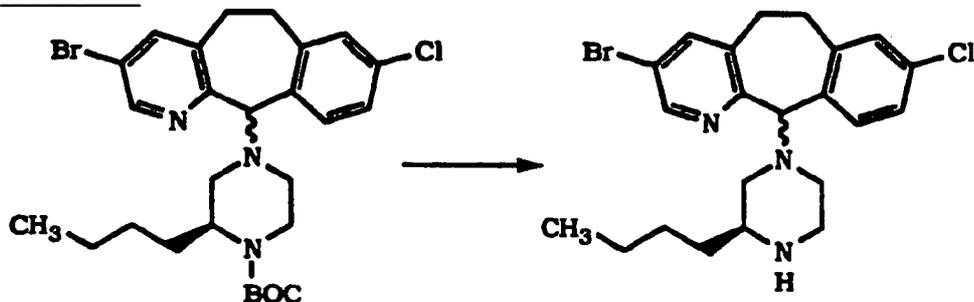


[0164] Die Titelverbindung von Beispiel 1B (als freie Base) wurde in MeOH gelöst, das Iod enthielt, und 30 Minuten bei 25 °C gerührt. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und in gesättigter wässriger $NHCO_3$ und danach Salzlösung gewaschen. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben. Die Titelverbindung wurde auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 3 % (10 % konzentriertes NH_4OH in MeOH)/ CH_2Cl_2 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

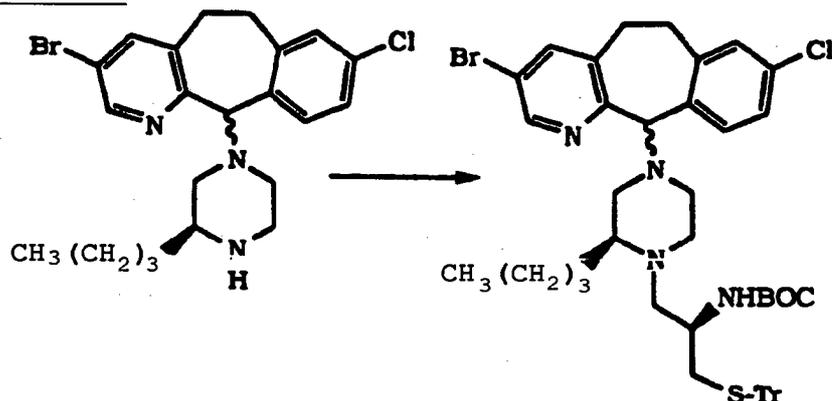
Beispiel 3

Stufe A:

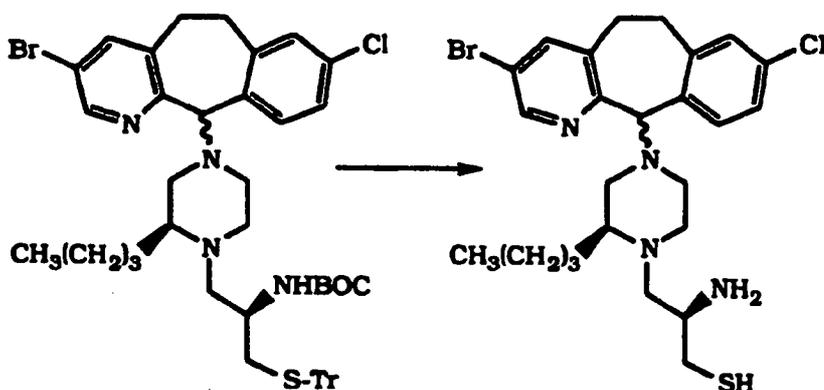
[0165] Das 11-Hydroxyintermediat (1 Äquivalent) (1 g), das in Herstellungsbeispiel 40 von WO-A-95/10516 hergestellt wird, wurde wie in Herstellungsbeispiel 7B WO-A-95/10516 beschrieben umgesetzt, um das 11-Chlorintermediat zu ergeben. Dies wurde nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie in Herstellungsbeispiel 7C von WO-A-95/10516 beschrieben mit 1-tert.-Butoxycarbonyl-2(S)-n-butylpiperazin (1,1 Äquivalente) (1,1314 g) umgesetzt, das wie in Beispiel 3C der Internationalen Veröffentlichung WO-A-95/00497 beschrieben hergestellt ist, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 1,7862 g; MH^+ 550.

Stufe B:

[0166] Die Titelverbindung von obiger Stufe A (1,6406 g) in Methanol (16,4 ml) wurde mit 10 % (v/v) konzentrierter Schwefelsäure in Dioxan (41 ml) behandelt, und die Mischung wurde 4 Stunden bei 25 °C gerührt. Die Lösung wurde mit BioRad AG1XB (OH⁻)-Harz neutralisiert und filtriert. Das Harz wurde mit Methanol und Ethylchlorid gewaschen, und die kombinierten Filtrate wurden zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 1 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 1,2451 g, MH^+ 450.

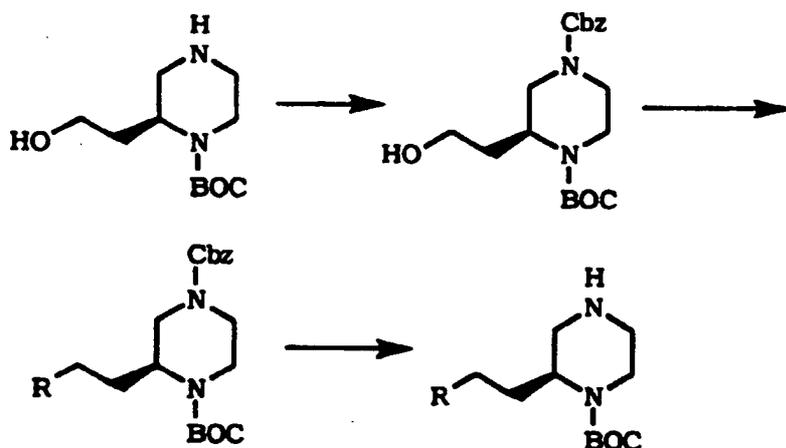
Stufe C:

[0167] Die Titelverbindung von Stufe B wird wie oben in Beispiel 1A beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben. Diese wird auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 0,5 % bis 1 % (10 % konzentriertes NH_4OH in MeOH)/ CH_2Cl_2 gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Stufe D:

[0168] Die Titelverbindung von obiger Stufe C wird wie oben in Beispiel 1B beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung als HCl-Salz zu ergeben.

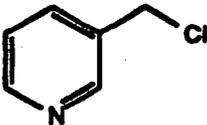
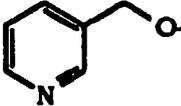
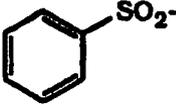
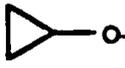
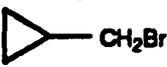
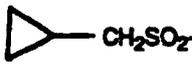
Beispiele 4-8



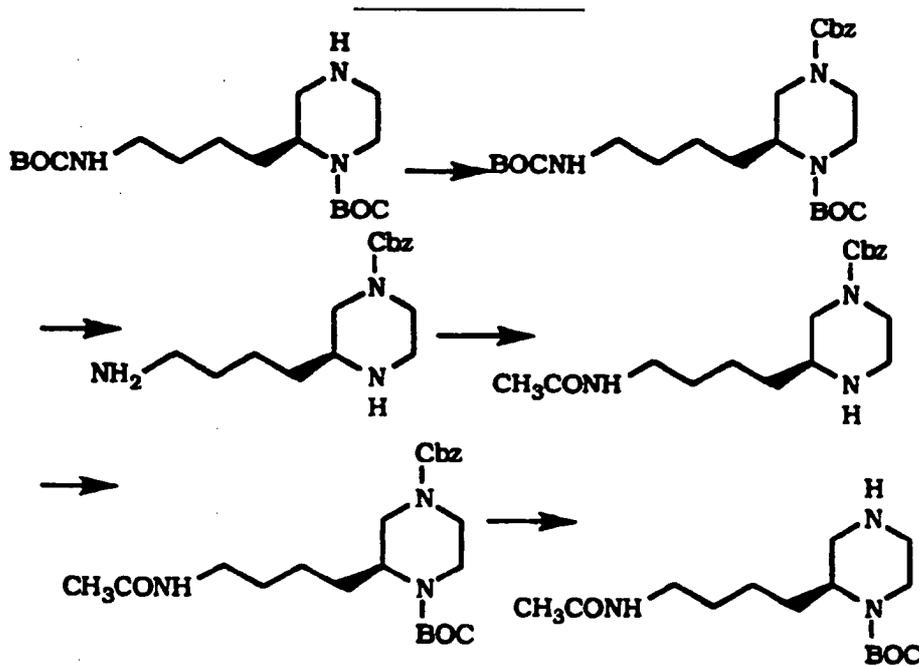
[0169] Die Titelverbindung von Beispiel 13A von WO-A-95/00497 wird unter einem Fachmann bekannten Standardbedingungen mit Benzoyloxycarbonylchlorid umgesetzt, um den oben gezeigten N-Cbz-geschützten Alkohol zu ergeben. Nach Reinigung in der üblichen Weise kann dieser mit einer Vielzahl von Reagenzien, die in Spalte 1 von Tabelle 1 gezeigt sind, umgesetzt werden, um die entsprechenden N-Cbz-geschützten Intermediate zu ergeben, in denen R wie in Spalte 2 von Tabelle 1 definiert ist. Nach Reinigung in der üblichen Weise können diese unter in der Technik bekannten milden katalytischen Hydrierverfahren entschützt werden, um

nach geeigneter Reinigung die gewünschten in Spalte 2 von Tabelle 1 gezeigten Endintermediate zu ergeben.

TABELLE 1

Spalte 1	Spalte 2
 <p>und NaH</p>	<p>R = </p> <p>Hergestellt wie in Beispiel 14A von WO 95/00497 beschrieben.</p> <p>Beispiel 4</p>
<p>$C_6H_5SSC_6H_5 + (n-Bu)_3P$</p>	<p>R = </p> <p>Hergestellt wie in Beispiel 20B und 20C von WO 95/00497 beschrieben.</p> <p>Beispiel 5</p>
<p>(i)  + Hg(OAc)₂ + CH₃COOH (ii) CH₂I₂ + Et₂Zn</p>	<p>R = </p> <p>Hergestellt wie in den Beispielen 26A und 26B von WO 95/00497 beschrieben.</p> <p>Beispiel 6</p>
<p>(i) EtOCON=NCOOEt + (C₆H₅)₃P + CH₃COSH (ii) NH₃ + CH₃OH +  (iii) Mg-Monoperphthalsäure + CH₃OH</p>	<p>R = </p> <p>Hergestellt wie in den Beispielen 29A, 29B und 29C von WO 95/00497 beschrieben.</p> <p>Beispiel 7</p>
<p>n-C₃H₇I + NaH</p>	<p>R = n-C₃H₇O-</p> <p>Hergestellt wie in Beispiel 13C von WO 95/00497 beschrieben.</p> <p>Beispiel 8</p>

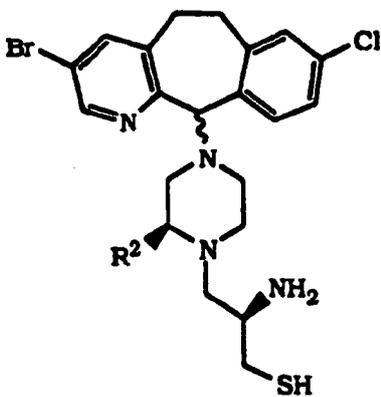
Beispiel 9



[0170] Die Titelverbindung von Beispiel 27D von WO-A-95/00497 wird unter Verwendung von einem Fachmann bekannten Standardverfahren durch das oben gezeigte Schema in 1-BOC-2(S)-(4-Acetylamino)butyl-piperazin umgewandelt.

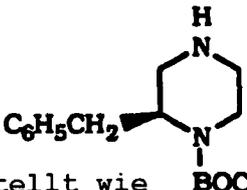
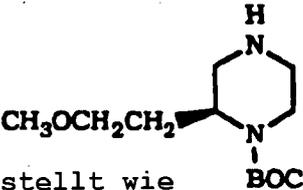
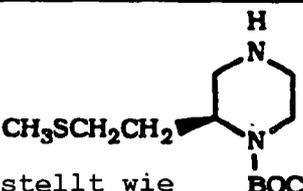
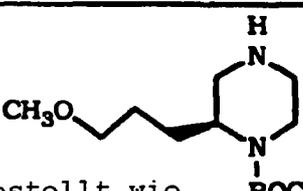
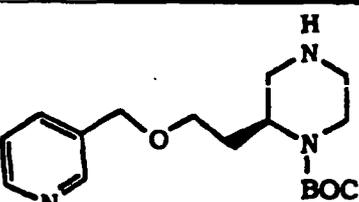
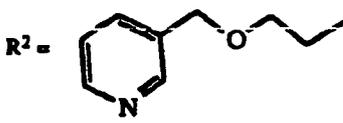
Beispiele 10 bis 19

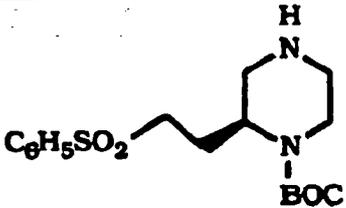
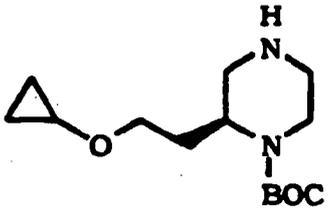
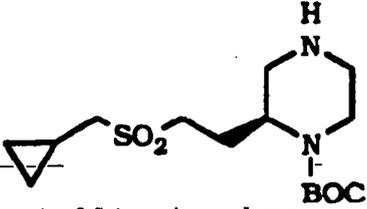
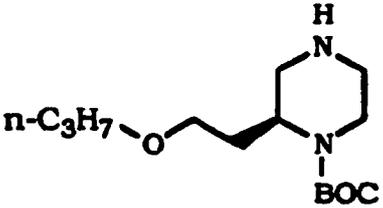
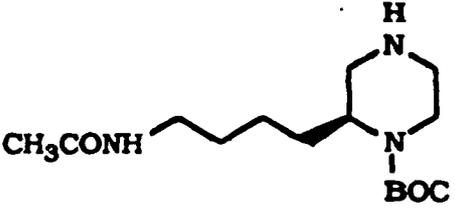
[0171] Nach im Wesentlichen denselben Verfahren wie oben in Beispiel 3 beschrieben, aber unter Verwendung der in Spalte 1, Tabelle 2 (nachstehend) beschriebenen Verbindungen anstelle von 1-BOC-2(S)-n-Butylpiperazin können Verbindungen der Formel



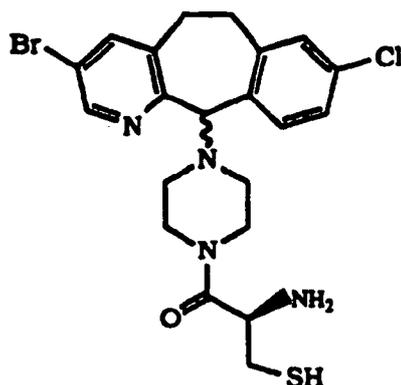
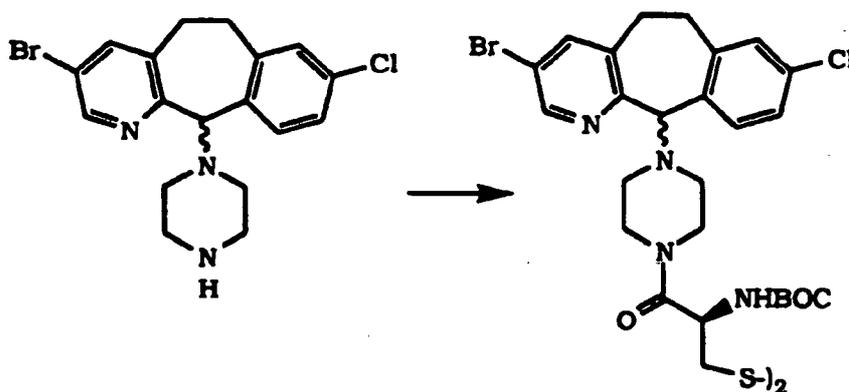
erhalten werden, in denen R^2 wie in Spalte 2, Tabelle 2 aufgeführt ist.

TABELLE 2

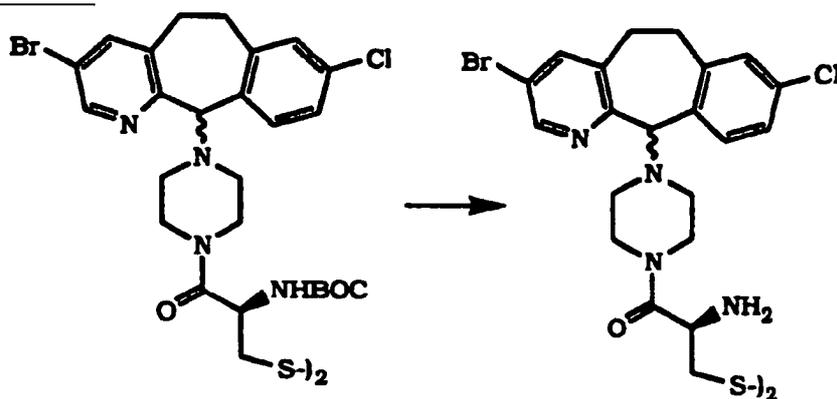
Spalte 1	Spalte 2
 <p>Hergestellt wie in Beispiel 6C von WO 95/00497 beschrieben</p>	$R^2 = C_6H_5CH_2-$ Beispiel 10
 <p>Hergestellt wie in Beispiel 7D von WO 95/00497 beschrieben</p>	$R^2 = CH_3OCH_2CH_2-$ Beispiel 11
 <p>Hergestellt wie in Beispiel 8C von WO 95/00497 beschrieben</p>	$R^2 = CH_3SCH_2CH_2-$ Beispiel 12
 <p>Hergestellt wie in Beispiel 18D von WO 95/00497 beschrieben</p>	$R^2 = CH_3O(CH_2)_3-$ Beispiel 13
 <p>Hergestellt wie oben in Beispiel 4 beschrieben</p>	$R^2 =$  Beispiel 14

 <p>Hergestellt wie oben in Beispiel 5 beschrieben</p>	$R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ <p>Beispiel 15</p>
 <p>Hergestellt wie oben in Beispiel 6 beschrieben</p>	$R^2 = \text{propylene ring-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ <p>Beispiel 16</p>
 <p>Hergestellt wie oben in Beispiel 7 beschrieben</p>	$R^2 = \text{propylene ring-SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ <p>Beispiel 17</p>
 <p>Hergestellt wie oben in Beispiel 8 beschrieben</p>	$R^2 = \text{n-C}_3\text{H}_7\text{O(CH}_2)_2\text{-}$ <p>Beispiel 18</p>
 <p>Hergestellt wie oben in Beispiel 9 beschrieben</p>	$R^2 = \text{CH}_3\text{CONH(CH}_2)_4\text{-}$ <p>Beispiel 19</p>

Beispiel 20

Stufe A:

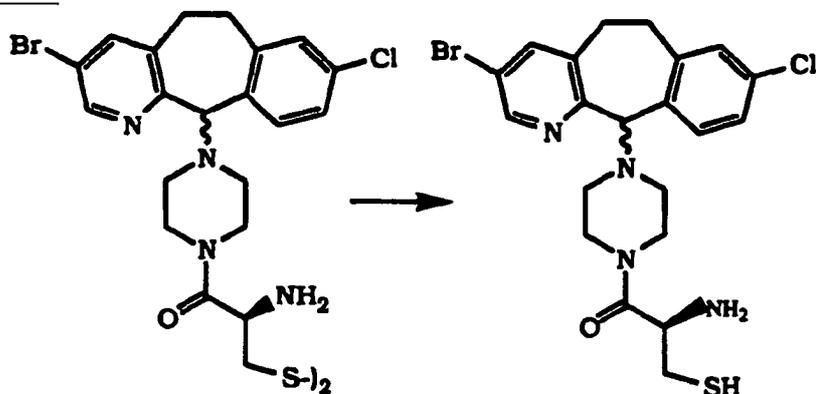
[0172] Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 40 von WO-A-95/10516, (1 Äquivalent) (1 g), N,N'-Bis-BOC-L-cystin (0,45 Äquivalente) (0,501 g), DEC (0,9 Äquivalente) (0,4366 g), HOBT (0,9 Äquivalente) (0,3078 g) und N-Methylmorpholin (0,9 Äquivalente) (0,2304 g) wurden in wasserfreiem DMF (25 ml) gelöst, und die Mischung wurde 68 Stunden bei 25 °C unter Argon gerührt. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO₃ und danach Wasser gewaschen. Die CH₂Cl₂-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Silikagel-Säule (60 × 25 cm) unter Verwendung von 0,5 % bis 1 % (10 % konzentriertes NH₄OH in MeOH)/CH₂Cl₂ chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 1,09 g. MH⁺ 1189,7.

Stufe B:

[0173] Die Titelverbindung von obiger Stufe A (1 Äquivalent) (0,944 g) wurde zu MeOH (10 ml) gegeben. 10 % (v/v) konzentrierte H₂SO₄ in Dioxanlösung (20 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde 2 Stunden bei 25 °C unter Argon gerührt. Die Mischung wurde mit BioRad AG1X8(OH⁻)-Harz neutralisiert. Das Harz wurde abfiltriert und mit MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Die kombinierten Filtrate wurden zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wurde auf einer Silikagel-Säule (110 × 2,5 cm) unter Verwendung von 5 % (10 % konzentriertes NH₄OH in MeOH)/CH₂Cl₂ chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 0,6879 g, MH⁺ 989.

[0174] Die Kohlenstoffresonanz-Daten (CMR-Daten) (δ_c (CDCl₃)) für das Produkt von Stufe B waren: (1) tricyclisch: (a) CH₂: 31,3, 31,4, (b) CH: 147,9, 142,1, 133,3, 127,1, 131,4, 79,7 und (c) C: 120,9, 141,7, 135,0, 136,1, 137,6, 156,3; (2) Piperazin: (a) CH₂: 46, 2, 52, 6, 52, 0, 43,0 und (3) Piperazin-N-Substituent: (a) CH₂: 45,0, (b) CH: 51,0 und C: 172,2.

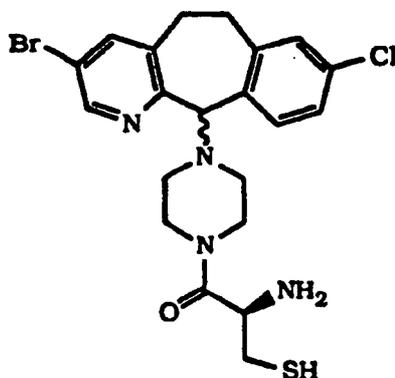
Stufe C:



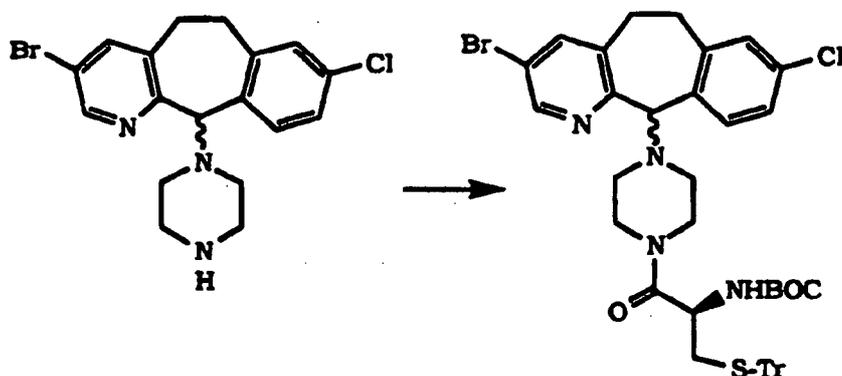
[0175] Die Titelverbindung von obiger Stufe B wurde in einer Mischung von wasserfreiem MeOH und THF gelöst, und NaBH₄ wurde zugegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden bei 25 °C unter Argon gerührt. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die CH₂Cl₂-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft, um einen Rückstand zu ergeben, der nach dem im Wesentlichen selben Verfahren wie für Beispiel 1E von WO-A-95/00497 beschrieben gereinigt wurde, um die Titelverbindung als HCl-Salz zu ergeben.

[0176] Alternativ können Zinkstaub und 1,0 N HCl anstelle von NaBH₄ verwendet werden, um die obige Reduktion zu bewirken.

Beispiel 21



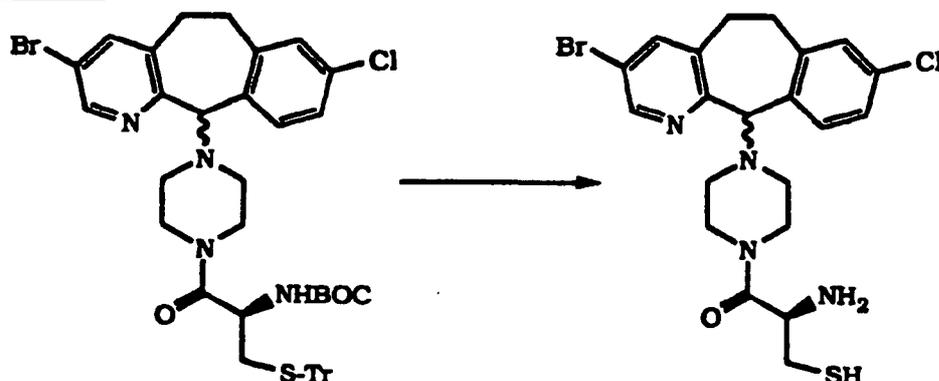
Stufe A:



[0177] Die Titelverbindung aus Herstellungsbeispiel 40 von WO-A-05/10516 (1 Äquivalent) (1 g), N-BOC-S-Trityl-L-cystein (1,34 Äquivalente) (1,584 g) DEC (1,34 Äquivalente) (1,5 g), HOBT (1,34 Äquivalen-

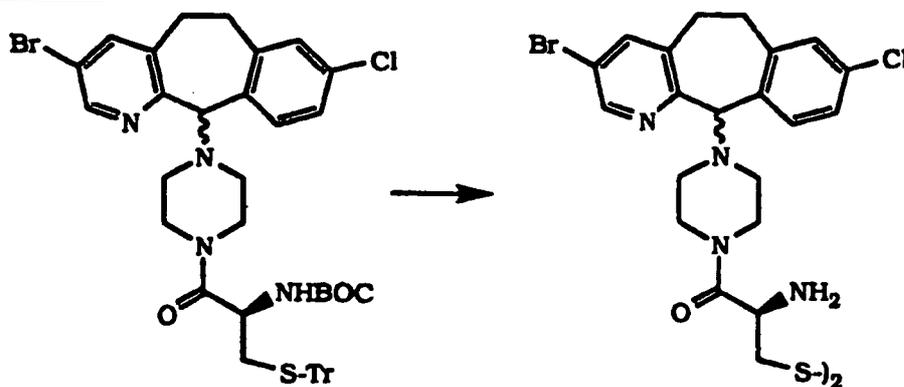
te) (0,4618 g) und N-Methylmorpholin (1,34 Äquivalente) (0,1048 g) (0,114 ml) wurden in wasserfreiem DMF (25 ml) gelöst, und die Mischung wurde 68 Stunden unter Argon bei 25 °C gerührt. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO₃ und danach Wasser gewaschen. Die CH₂Cl₂-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wurde auf einer Silikagel-Säule (60 × 2,5 cm) unter Verwendung von 0,5 % (10 % konzentriertes NH₄OH in MeOH)/CH₂Cl₂ chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 2,04 g, MH⁺ 837,6.

Stufe B:

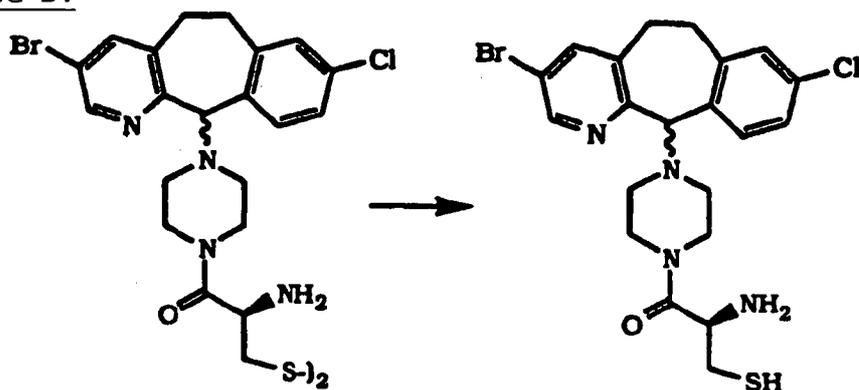


[0178] Die Titelverbindung von obiger Stufe A (1 Äquivalent) (0,5 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (5 ml) gelöst, und Triethylsilan (4,07 Äquivalente) (282,1 mg) (0,388 ml) wurde unter einer Argonatmosphäre zugegeben. Trifluoressigsäure (2,5 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde 1 Stunde bei 25 °C gerührt. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Wasser und Hexan portioniert. Die wässrige Phase wurde getrennt und über BioRad AG3X4(Cl⁻)-Harz (100 ml) geleitet, und das Harz wurde mit Wasser gewaschen. Die kombinierten Eluierungsmittel und Waschflüssigkeiten wurden lyophilisiert, um die Titelverbindung als Hydrochloridsalz zu ergeben. Ausbeute: 306,9 mg, MH⁺ 497,2. Das oben beschriebene Verfahren ist im Wesentlichen dasselbe wie für Beispiel 1E von WO-A-95/00497 beschrieben. H¹-NMR (D₂O): Aromatische Protonensignale bei: 7,00 (2H), 7,17, 7,50, 8,21.

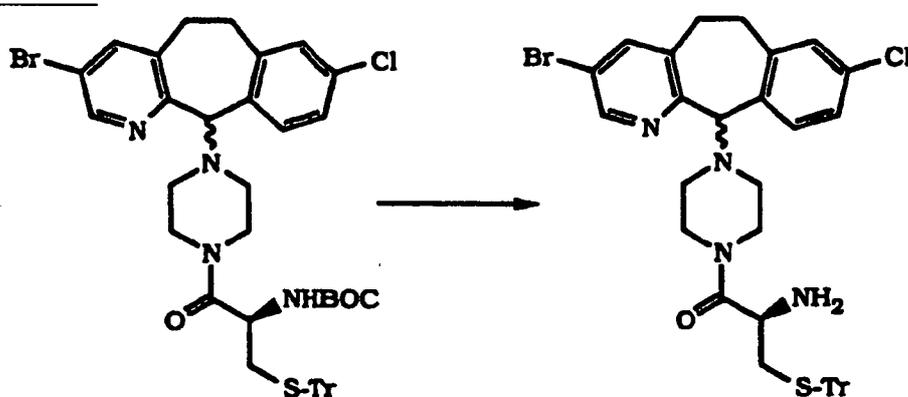
Stufe C:



[0179] Die Titelverbindung von obiger Stufe A (1 Äquivalent) (30 mg) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst, und Triethylsilan (4 Äquivalente) (16,93 mg) (0,0233 ml) wurden zugegeben, gefolgt von TFA (1 ml). Die Mischung wurde 1 Stunde bei 25 °C unter Argon gerührt und dann mit BioRad AG1X8(OH⁻)-Harz neutralisiert. Das Harz wurde abfiltriert und mit MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Die kombinierten Filtrate wurden zur Trockene eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

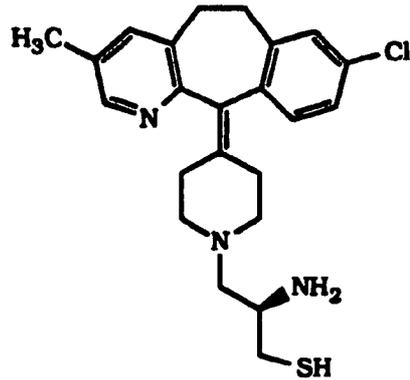
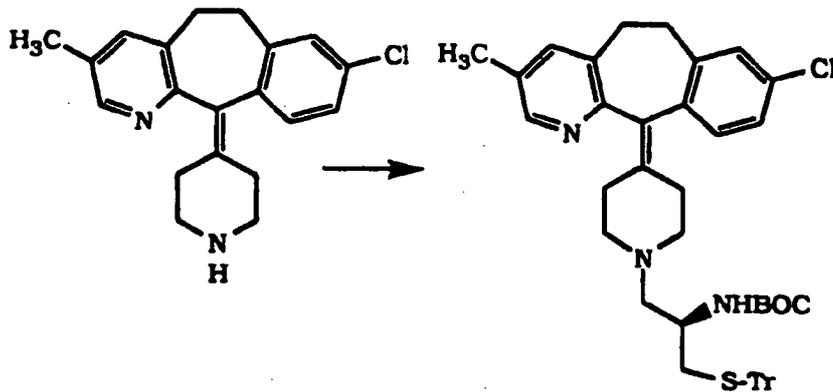
Stufe D:

[0180] Die Titelverbindung von obiger Stufe B wird wie im obigen Beispiel 20, Stufe C beschrieben reduziert, um die Titelverbindung zu ergeben.

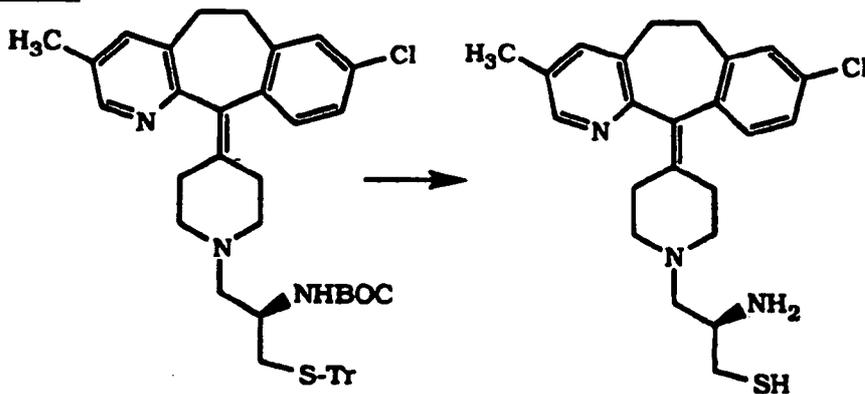
Stufe E:

[0181] Die Titelverbindung von obiger Stufe A (1 Äquivalent) (1,2 g) wurde zu Methanol (10 ml) gegeben, und eine Lösung von 10 % konzentrierter Schwefelsäure in Dioxan (v/v) (30 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 25°C unter Argon gerührt. Die Mischung wurde mit Methylchlorid und Methanol verdünnt und mit BioRad AG1X8(OH⁻)-Harz neutralisiert. Das Harz wurde abfiltriert und mit Methanol, gefolgt von Methylchlorid gewaschen. Die kombinierten Filtrate wurden zur Trockene eingedampft, um einen festen Rückstand zu ergeben, der auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 2 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 1,0 g, MH⁺ 739,2.

Beispiel 22

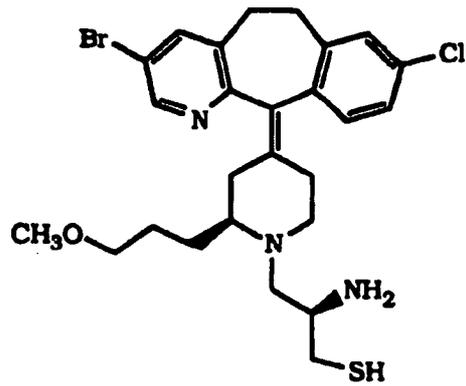
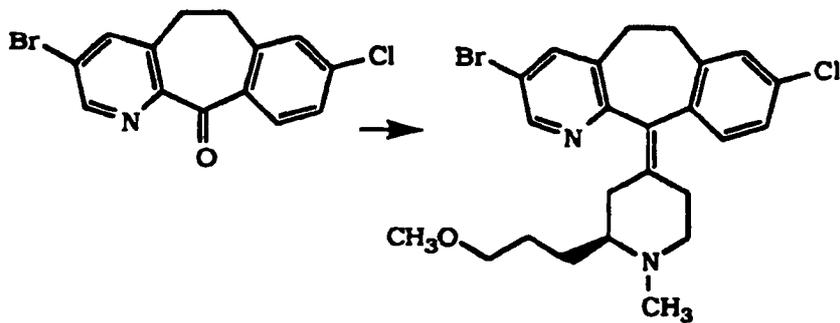
Stufe A:

[0182] Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 3E von WO-A-95/10516 wurde unter denselben Bedingungen wie oben in Beispiel 1A beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben, die in der üblichen Weise gereinigt wurde.

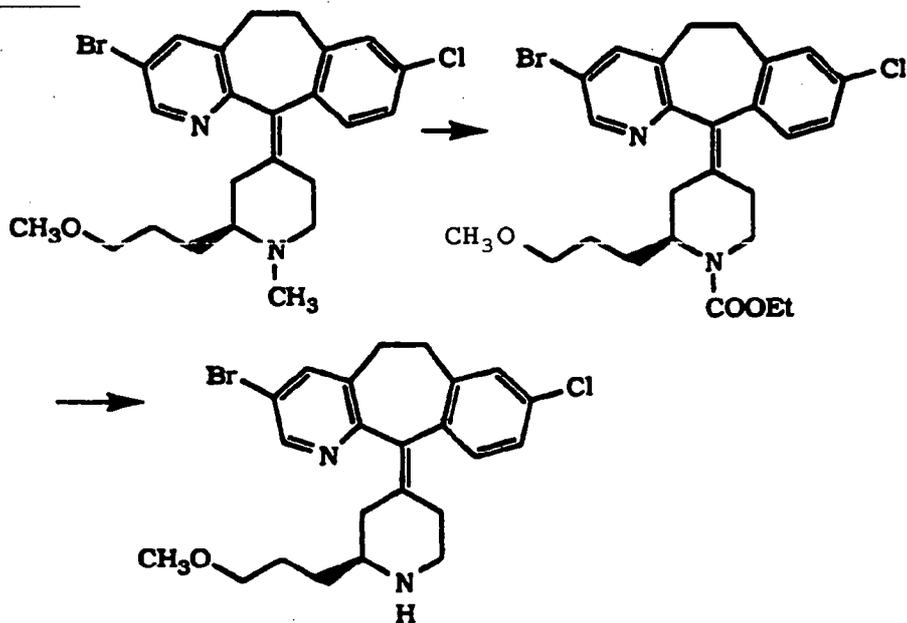
Stufe B:

[0183] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wurde unter Bedingungen entschützt, die ähnlich zu denen sind, die oben in Beispiel 1B beschrieben sind, um die Titelverbindung zu ergeben

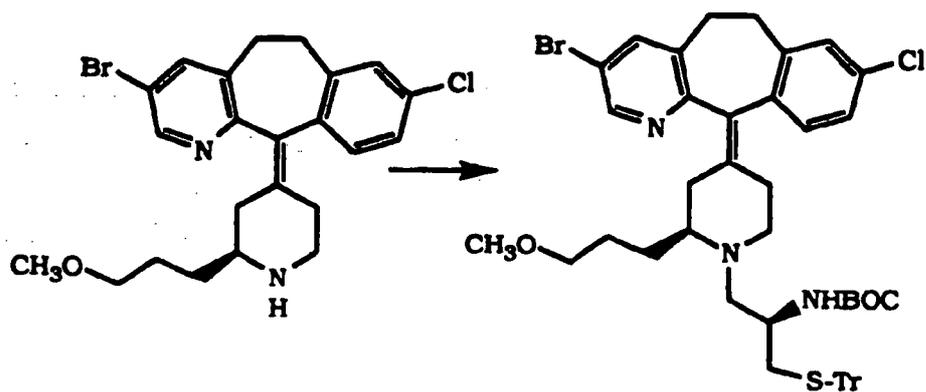
Beispiel 24

Stufe A:

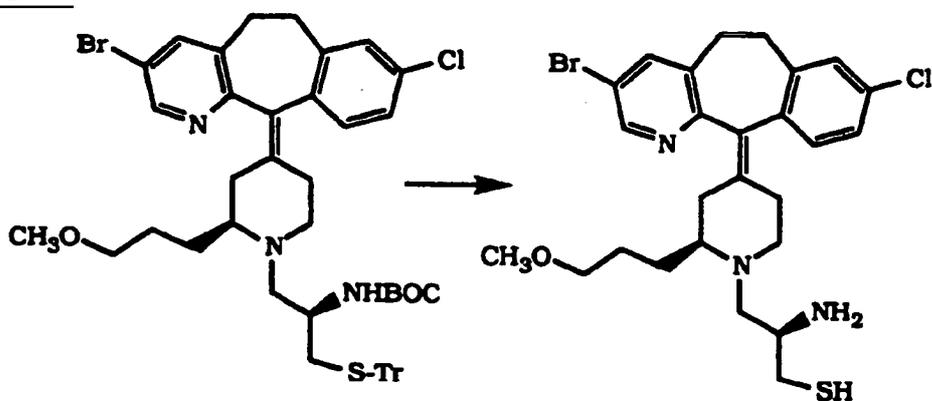
[0184] Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 20A von WO-A-95/10516 wurde mit einem substituierten Grignard-Reagenz aus obigem Beispiel 23 unter im Wesentlichen denselben Bedingungen wie in Herstellungsbeispielen 2D und 2E von WO-A-95/10516 beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Stufe B:

[0185] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wird unter im Wesentlichen denselben Bedingungen wie in Herstellungsbeispiel 1F und 1G von WO-A-95/10516 beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

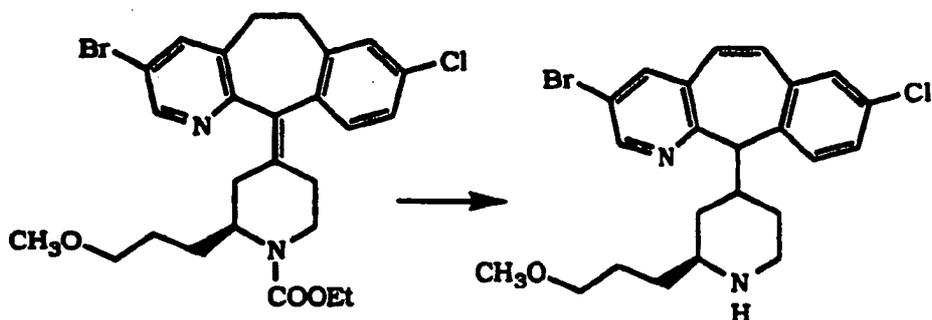
Stufe C:

[0186] Die Titelverbindung von obiger Stufe B wird wie oben in Beispiel 1A beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

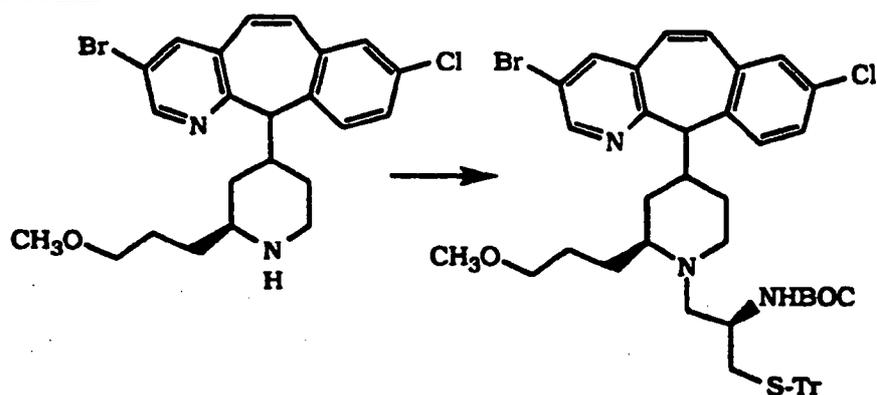
Stufe D:

[0187] Die Titelverbindung von obiger Stufe C wird wie oben in Beispiel 1B beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

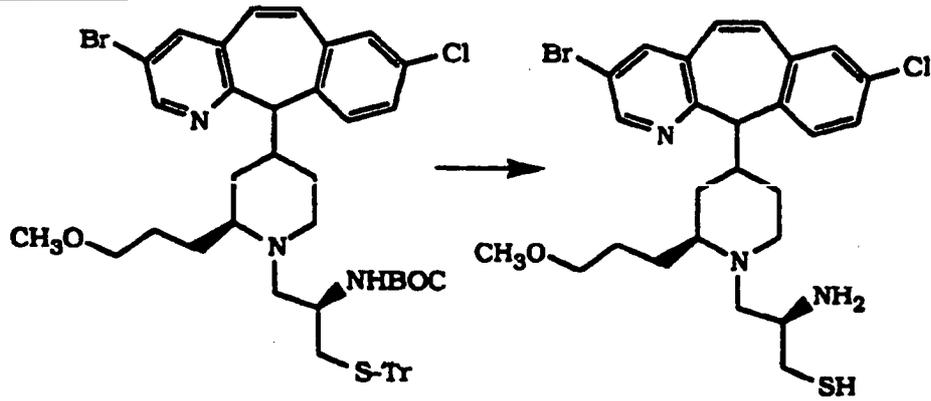
Beispiel 25

Stufe A:

[0188] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 24B wird wie in Herstellungsbeispiel 34A von WO-A-95/10516 beschrieben mit $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

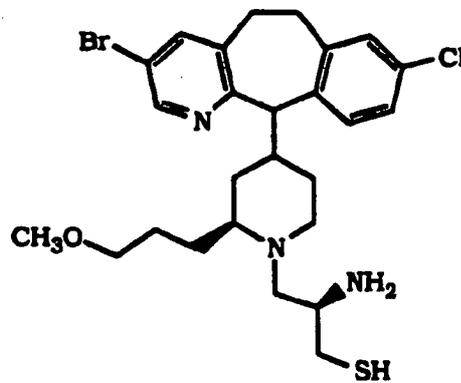
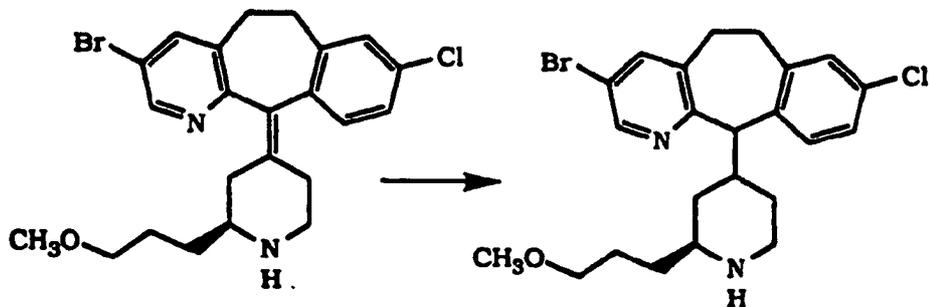
Stufe B:

[0189] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wird wie oben in Beispiel 1A beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

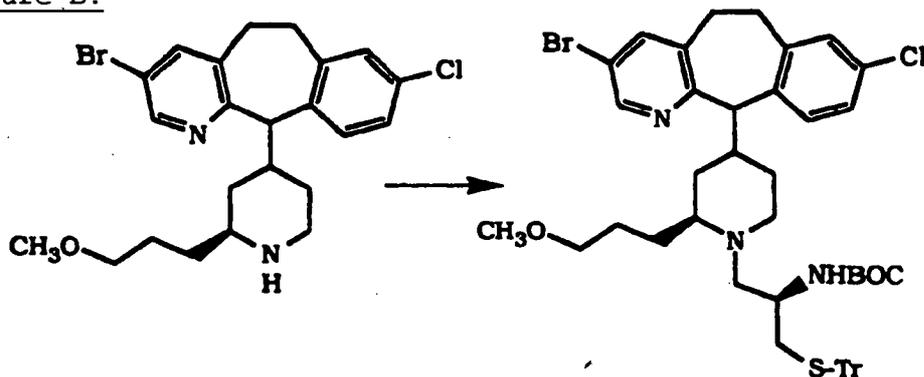
Stufe C:

[0190] Die Titelverbindung von obiger Stufe B wird wie oben in Beispiel 1B beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 26

Stufe A:

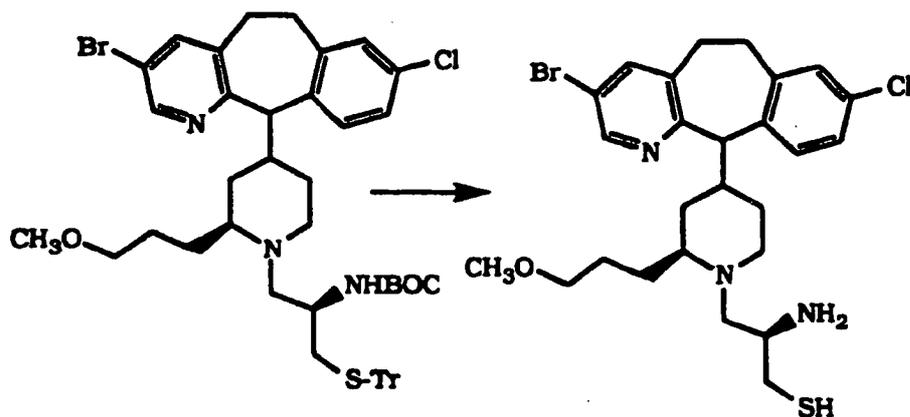
[0191] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 24B wird entweder mit LiAlH₄ in Toluol unter Rückfluss oder vorzugsweise mit DIBAL-H in Toluol unter Rückfluss umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Stufe B:

[0192] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wird wie oben in Beispiel 1A beschrieben umgesetzt, um die

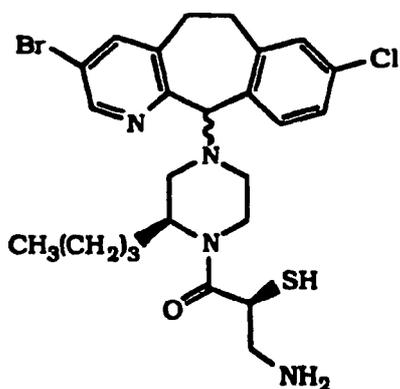
Titelverbindung zu ergeben.

Stufe C:

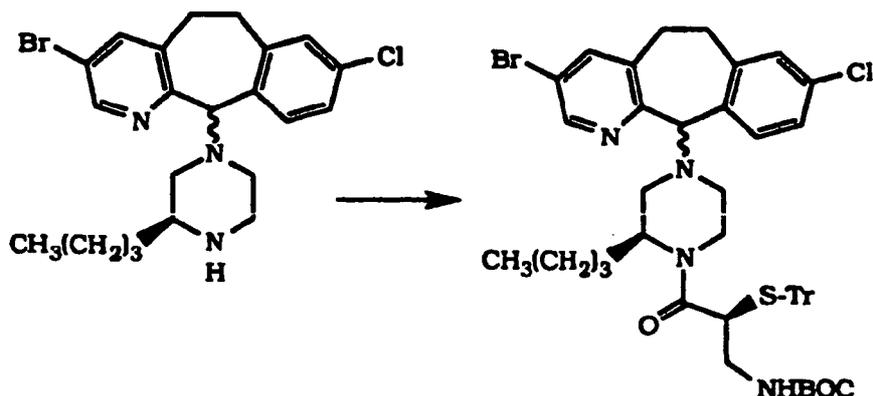


[0193] Die Titelverbindung von obiger Stufe B wird wie oben in Beispiel 1B beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

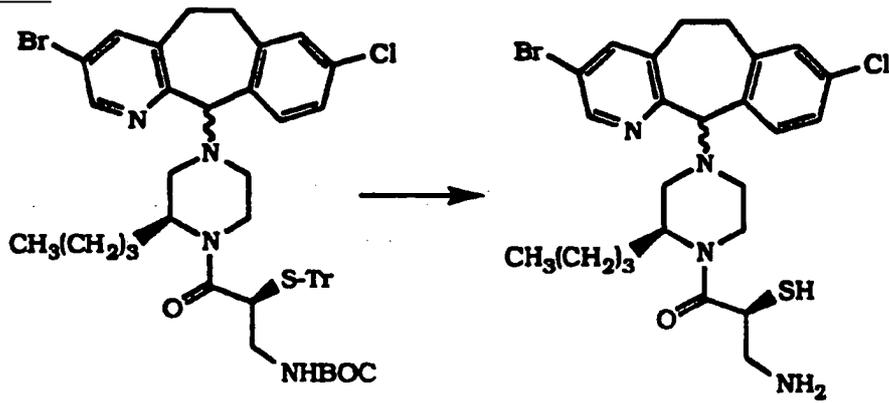
Beispiel 27



Stufe A:

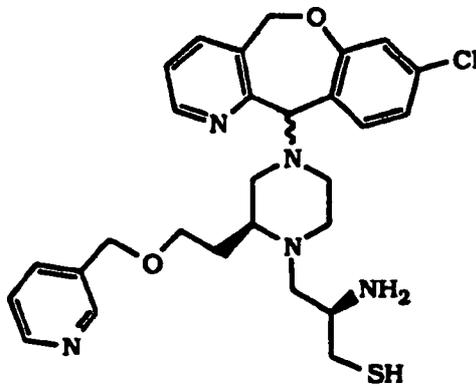
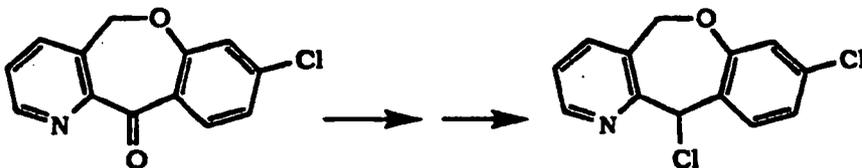


[0194] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 3B wird nach im Wesentlichen denselben Bedingungen wie oben in Beispiel 21A beschrieben mit 2-S-Trityl-3-N-BOC-iso-cystein umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben. Das geschützte iso-Cystein wird durch dem Fachmann bekannte Verfahren aus iso-Cystein hergestellt (Gustavson et al., Syn. Comm., 21, (2) 265-270 (1991)).

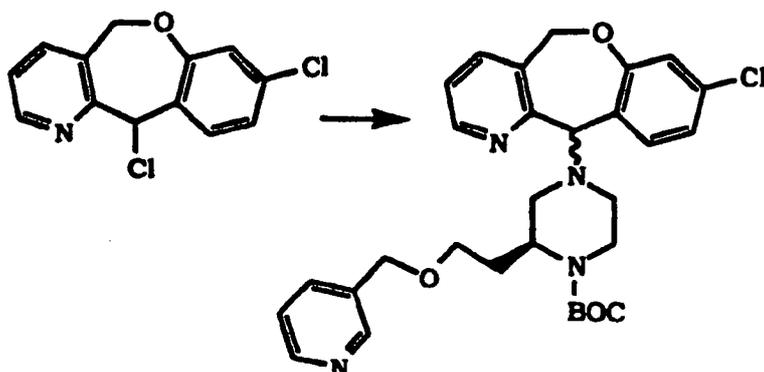
Stufe B:

[0195] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wird wie oben in Beispiel 1B beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 28

Stufe A:

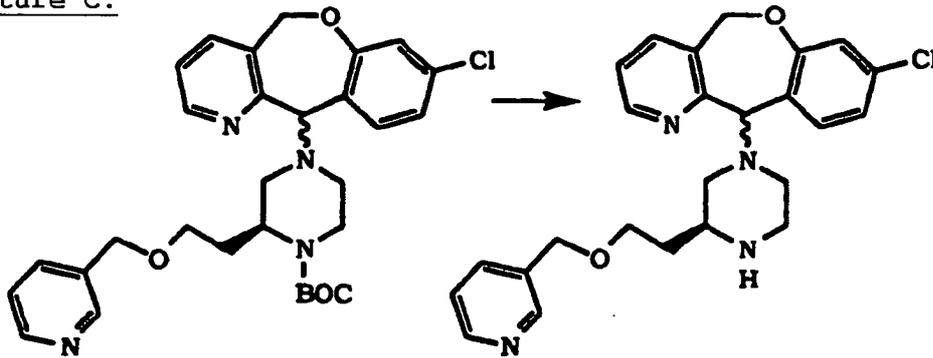
[0196] Die Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 4 von WO-A-95/10369 wird durch Verfahren in die Titelverbindung umgewandelt, die denen ähnlich sind, die in WO-A-89/10369 beschrieben sind.

Stufe B:

[0197] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wird unter Bedingungen, die denen ähnlich sind, die in

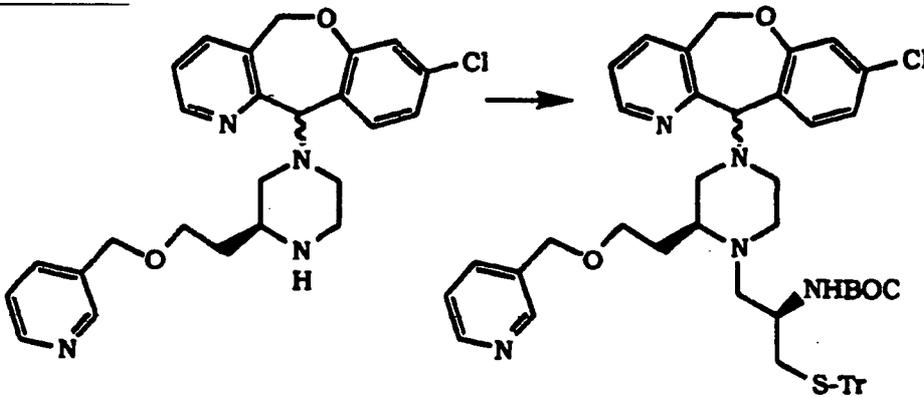
WO-A-98/10369 beschrieben sind, mit dem substituierten Piperidin vom obigen Beispiel 4 umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Stufe C:



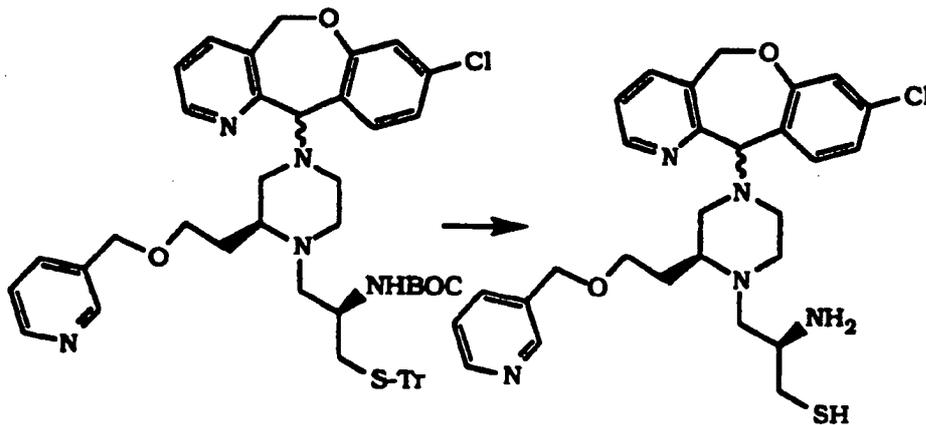
[0198] Die Titelverbindung von obiger Stufe B wird wie oben in Beispiel 3B beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Stufe D:



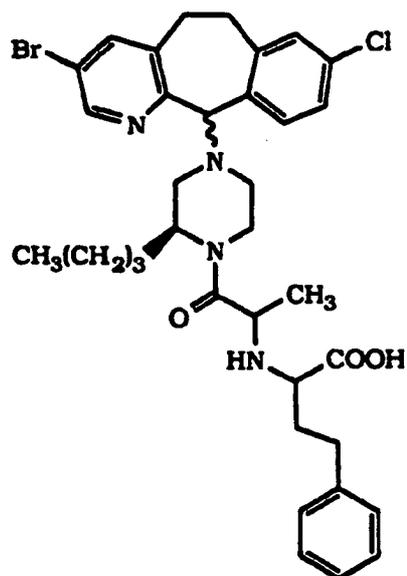
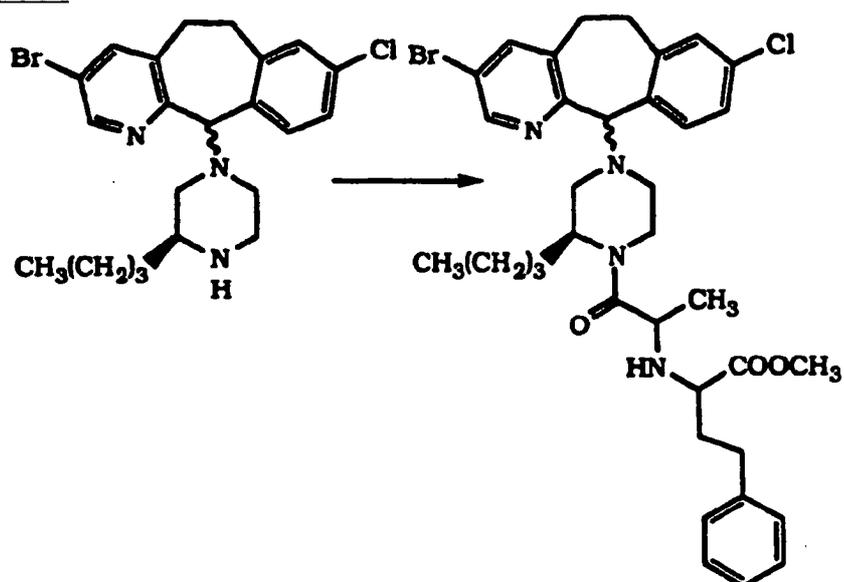
[0199] Die Titelverbindung von obiger Stufe C wird wie oben in Beispiel 1A beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Stufe E:

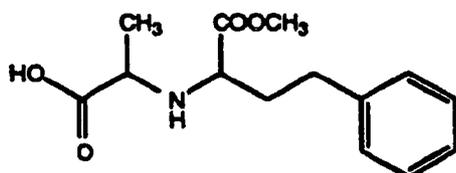


[0200] Die Titelverbindung von obiger Stufe C wird wie oben in Beispiel 1B beschrieben umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 29

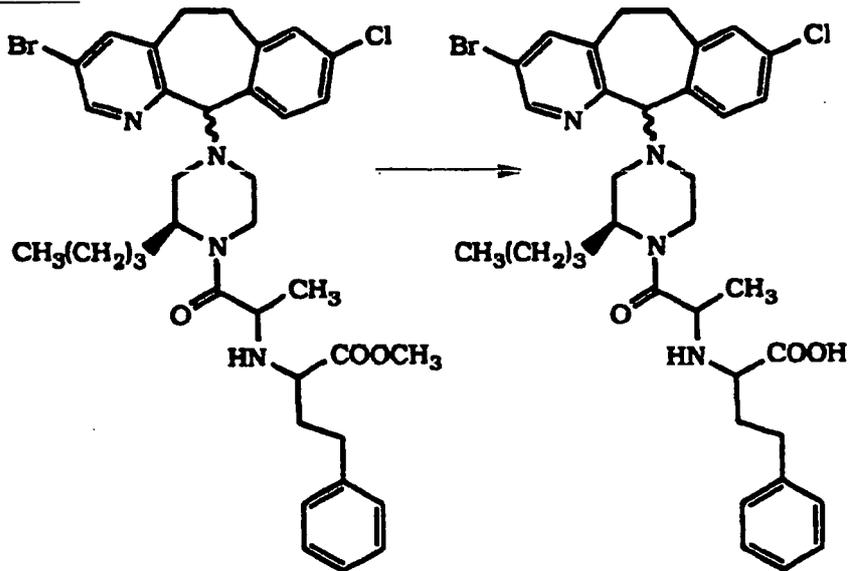
Stufe A:

[0201] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 3B wird unter Bedingungen, die denen ähnlich sind, die Beispiel 20A beschrieben sind, mit der Säure



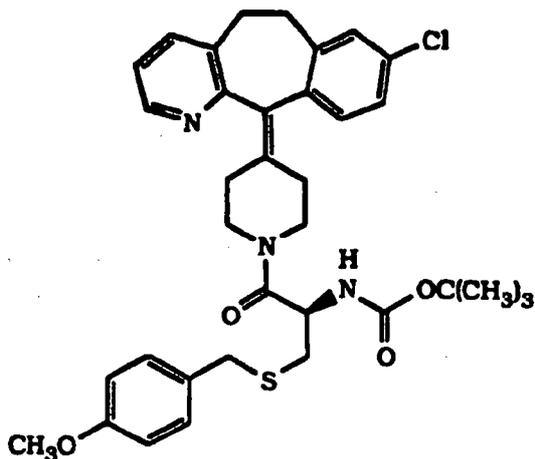
(hergestellt wie in US-A-4,470,972 und E.M. Smith, et al., J. Med. Chem., 32, 1600 (1989) beschrieben) umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Stufe B:



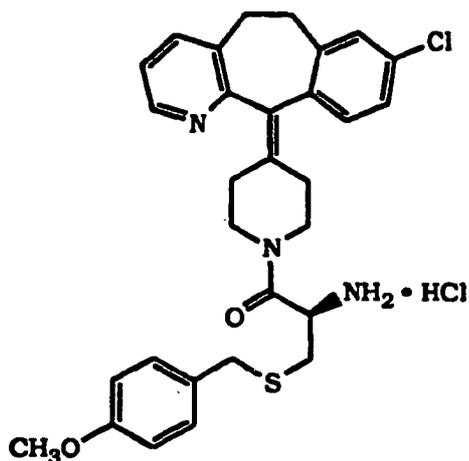
[0202] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wird mit Base umgesetzt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 30



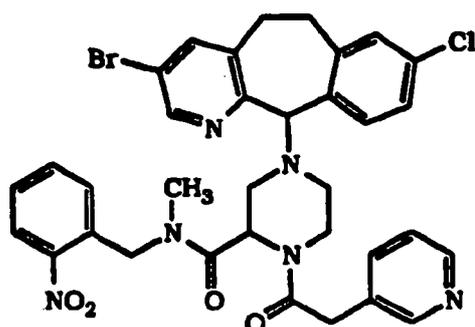
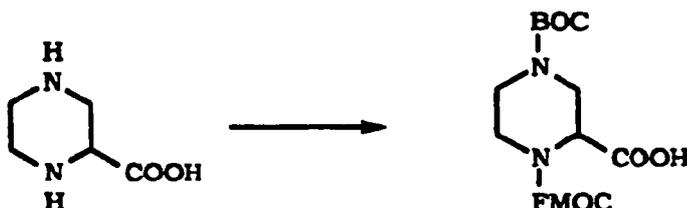
[0203] 0,5 g Produkt von Herstellungsbeispiel 1, Stufe G von WO-A-95/10516, 0,54g N-BOC-S-(p-Methoxybenzyl)-L-cystein, 0,321 g DEC, 0,226 g HOBT, 0,176 g N-Methylmorpholin und 15 ml DMF wurden bei 0 °C kombiniert, danach wurde die Mischung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Vakuum zur einem Rückstand konzentriert, der in CH_2Cl_2 gelöst wurde und nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 (wässrig) und Salzlösung gewaschen wurde. Die organische Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Es wurde chromatographiert (Silikagel, 98 % $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + \text{NH}_4\text{OH}$) um die Produktverbindung zu ergeben. MS: $\text{MH}^+ = 634$.

Beispiel 31



[0204] 0,1 g des Produkts von Beispiel 30, 4 ml THF und 2 ml 4 N HCl in Dioxan wurden kombiniert und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Vakuum konzentriert, um 0,06 g der Produktverbindung zu ergeben. MS: $MH^+ = 534$.

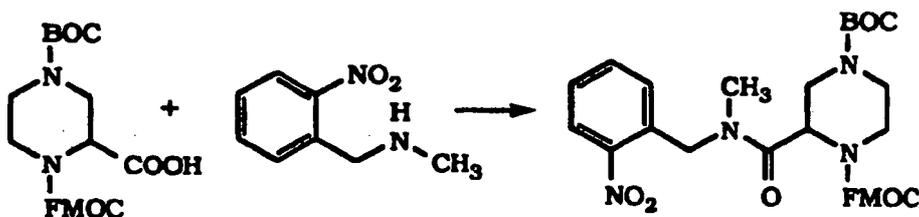
Beispiel 32

Stufe A:

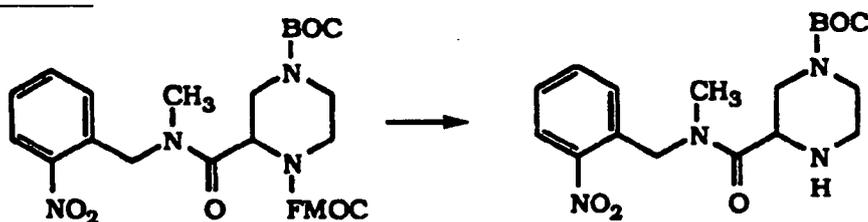
[0205] 5,25 g (25,85 mmol) 2-Piperazincarbonsäure·2 HCl wurden in 160 ml Dioxan/H₂O (1 : 1) gelöst, und der pH wurde mit 50 % NaOH (wässrig) auf 11 eingestellt. Eine Lösung von 7,21 g (29,28 mmol) BOC-ON in 40 ml Dioxan/H₂O (1 : 1) wurde langsam (in Portionen) zugegeben, wobei der pH während der Zugabe mit 50 % NaOH (wässrig) bei 11 gehalten wurde. Es wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach auf 0 °C gekühlt und mit 50 % NaOH (wässrig) auf pH 9,5 eingestellt. Eine Lösung von 7,34 g (28,37 mmol) FMOC-Cl in 40 ml Dioxan wurde langsam (in Portionen) zugegeben, wobei der pH während der Zugabe mit 50 NaOH (wässrig) bei 9,5 gehalten wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 20 Stunden gerührt. Es wurde mit Et₂O (3 × 150 ml) gewaschen, der pH mit 6 N HCl (wässrig) auf 2 bis 3 eingestellt und mit Toluol (3 × 150 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum auf ein Volumen von 150 ml konzentriert. Es wurde über Nacht bei -20 °C gekühlt, filtriert, um die resultierenden Feststoffe aufzufangen, mit Hexan gewaschen und die Feststoffe im Vakuum getrocknet, um 5,4 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe B:

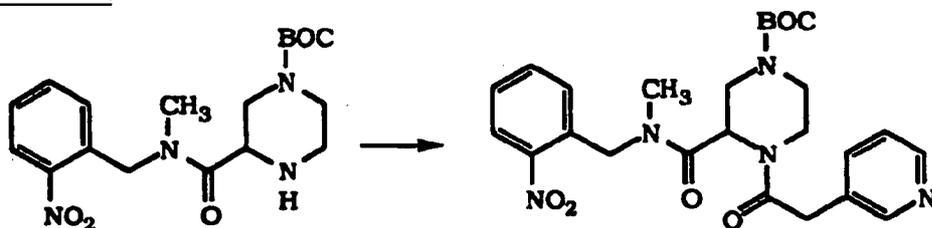
[0206] 2,0 g (9,26 mmol) 2-Nitrobenzylbromid wurden langsam zu 37 ml einer 2 M-Lösung von CH₃NH₂ in THF gegeben, danach 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 200ml EtOAc verdünnt, mit Wasser (3 × 60 ml) gewaschen, danach die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 1,53 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe C:

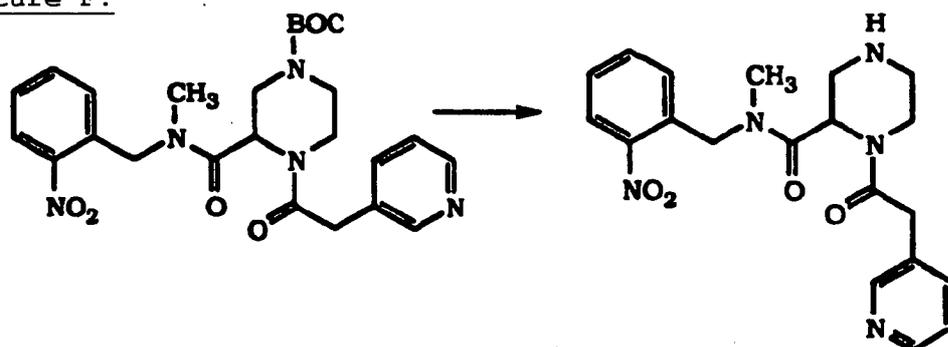
[0207] 2,74 g (6,05 mmol) des Produkts von Stufe A, 4,22 ml Hünigsche Base, 2,76 g (7,26 mmol) HATU und eine Lösung von 1,00 g (6,05 mmol) des Produkts von Stufe B in 25 ml CH₂Cl₂ wurden kombiniert und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 75 ml EtOAc verdünnt, nacheinander mit 10 % HCl (wässrig) (2 × 40 ml), gesättigter NaHCO₃ (wässrig) (2 × 40 ml) und 40 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 2 % MeOH/CH₂Cl₂), um 2,71 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe D:

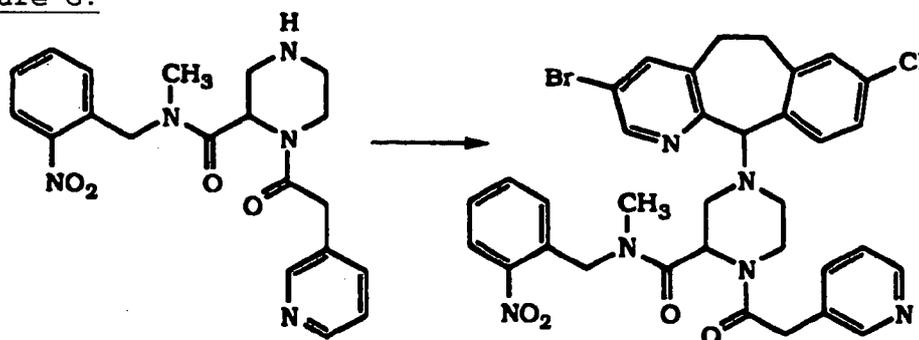
[0208] 1,00 g (1,67 mmol) des Produkts von Stufe C, 8 ml DMF und 0,18 ml (1,83 mmol) Piperidin wurden kombiniert und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 4 5 MeOH/CH₂Cl₂), um 0,34 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe E:

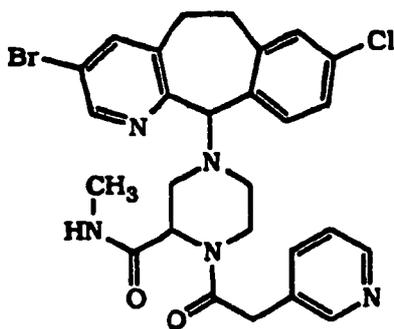
[0209] 0,30 g (0,789 mmol) des Produkts von Stufe D und 8 ml CH₂Cl₂ wurden kombiniert, danach 0,164 g (0,947 mmol) 3-Pyridylessigsäure·HCl, 0,116 g (0,947 mmol) DMAP und 0,195 g (0,947 mmol) DCC zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde chromatographiert (Silikagel, 4 MeOH/CH₂Cl₂), um 0,37 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe F:

[0210] 0,5 ml TFA wurden zu einer Lösung von 0,25 g (0,502 mmol) des Produkts von Stufe E in 5 ml CH_2Cl_2 gegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, 60 ml EtOAc zugegeben und nacheinander mit gesättigter K_2CO_3 (wässrig) (2×20 ml) und 30 ml Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 0,170 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe G:

[0211] 0,096 g (0,242 mmol) des Produkts von Stufe F, 0,083 g (0,242 mmol) des Chloridprodukts von Herstellungsbeispiel 40, Stufe B von WO-A-95/10516 und 1 ml THF, danach 0,037 g (0,242 mmol) DBU wurden kombiniert und für 6 Stunden auf 60°C erwärmt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 2 % bis 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), um 0,035 g der Titelverbindung (Beispiel 32) zusammen mit 0,042 g eines Produkts der Formel:



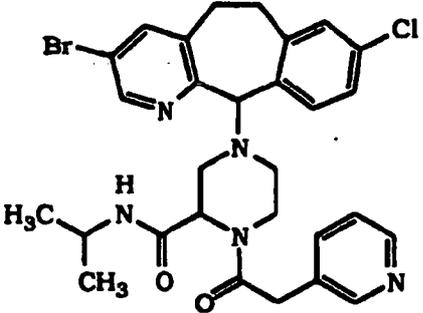
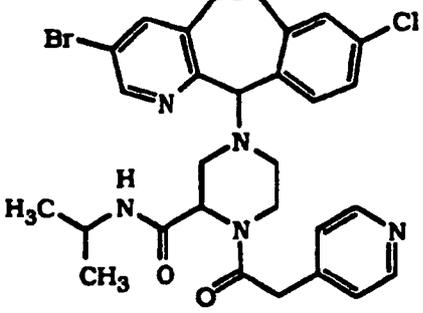
Beispiel 32-A

zu ergeben.

Analytische Daten für Beispiel 32: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,01-3,08 (m, 9H), 3,55-3,86 (m, 4H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,21-4,38 (m, 2H), 5,23-5,39 (m, 2H), 7,09-7,31 (m, 5H), 7,44 (t, 1H), 7,52-7,70 (m, 3H), 8,09 (br, d, 1H), 8,37-8,52 (m, 3H).

Analytische Daten für Beispiel 32A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,85-2,21 (m, 3H), 2,44-2,86 (m, 5H), 3,01-3,46 (m, 3H), 3,52-4,50 (m, 5H), 5,01 (br, s, 1H), 5,48-5,68 (m, 1H), 7,07-7,99 (m, 3H), 7,24-7,31 (br, s, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 8,32-8,57 (m, 3H).

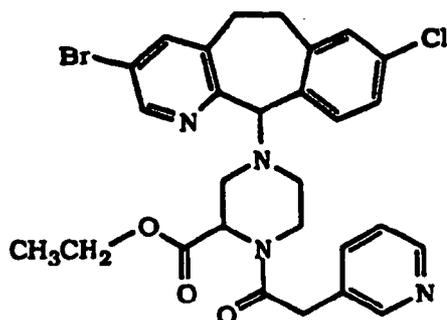
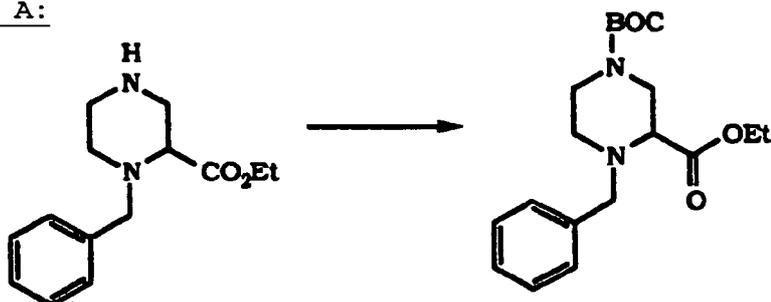
[0212] Unter Verwendung des im Wesentlichen selben Verfahrens wie für Beispiel 32, Stufen A bis G beschrieben, wobei CH_3NH_2 in Stufe B durch das angegebene Amin und 3-Pyridyllessigsäure in Stufe E durch die angegebene Säure ersetzt wurden, wurden auch die folgenden Verbindungen hergestellt:

In Stufe B und/oder Stufe E verwendete Reagenzien	Verbindung
Stufe B: i-Propylamin	 <p style="text-align: center;">Beispiel 32-B</p>
Stufe B: i-Propylamin Stufe E: 4-Pyridyllessigsäure	 <p style="text-align: center;">Beispiel 32-C</p>

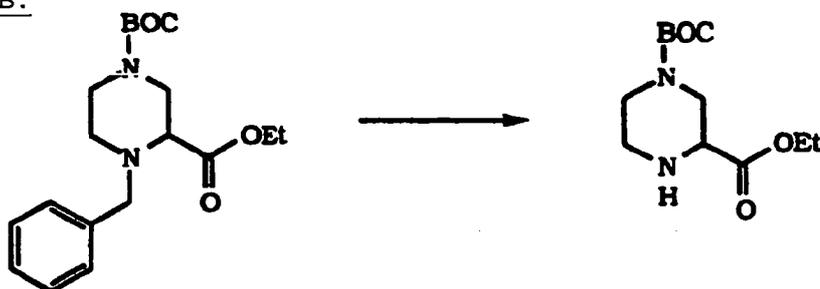
Analytische Daten für Beispiel 32-B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,9-1,07 (m, 6H), 1,80-2,23 (m, 2H), 2,36-2,89 (m, 3H), 2,97-3,38 (m, 2H), 3,47-4,10 (m, 5H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,41 (br, d, 1H ein Diastereoisomer), 4,90 (br, s, 1H ein Diastereoisomer), 5,17-5,25 und 5,60-5,65 (m, 2H), 7,00-7,13 (m, 3H), 7,16-7,23 (br, s, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 8,27-8,49 (m, 3H),

Analytische Daten für Beispiel 32-C: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,98-1,11 (m, 6H), 1,82-2,21 (m, 2H), 2,40-2,82 (m, 3H), 3,10 (t, 1H), 3,17-3,40 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,70-4,32 (m, 5H), 4,49 (br, d, 1H ein Diastereoisomer), 4,98 (br, s, 1H ein Diastereoisomer), 5,20-5,36 und 5,61-5,69 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 5H), 7,54-7,62 (m, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,52-8,59 (m, 2H).

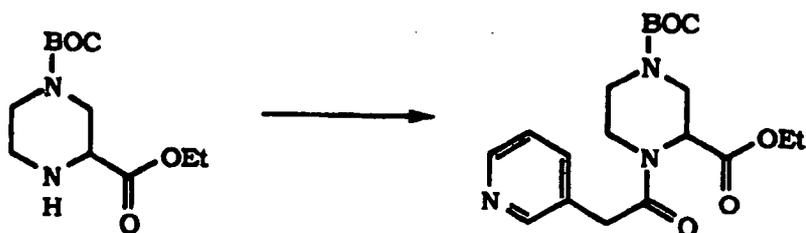
Beispiel 33

Stufe A:

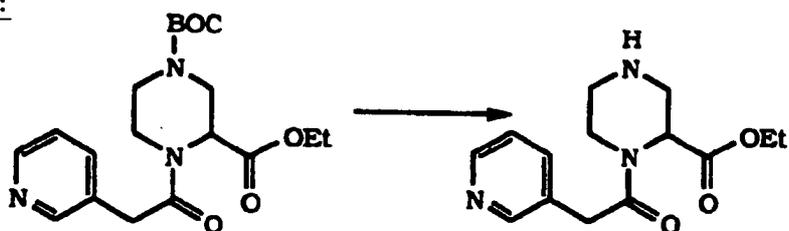
[0213] 12,05 g (48,5 mmol) Ethyl-1-N-benzyl-2-piperazincarboxylat in 100 ml THF wurden mit 10,59 g (48,5 mmol) Di-t-butyl-dicarbonat kombiniert und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Vakuum konzentriert, um 17,17 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe B:

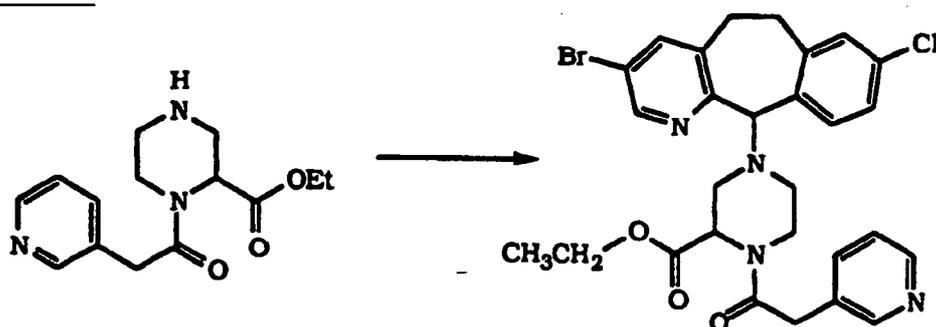
[0214] 17,17 g der Produktverbindung von Stufe A, 150 ml MeOH, 7,5 ml HOAc und 3,4 g 10 % Pd/C wurden kombiniert und 18 Stunden mit H₂ (345 kPa (50 psi)) bei Raumtemperatur hydriert. Es wurden durch Celite® filtriert, der Filterkuchen mit MeOH gewaschen und die Filtrat im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde in 300 ml EtOAc gelöst und nacheinander mit gesättigter Na₂CO₃ (wässrig) (2 × 150 ml) und 100 ml Salzlösung gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 11,54 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe C:

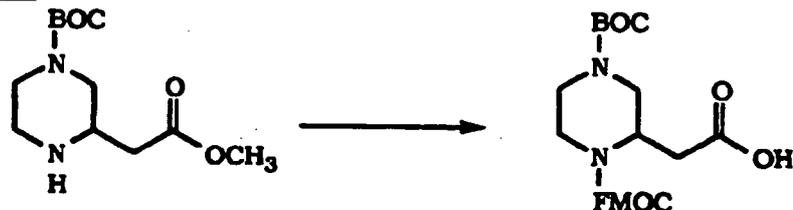
[0215] 0,26 g (1 mmol) der Produktverbindung von Stufe B, 1 ml CH₂Cl₂, 0,174 g (1 mmol) 3-Pyridylessigsäure, 0,147 g (1,2 mmol) DMAP und 0,248 g (1,2 mmol) DCC wurden kombiniert und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 5 % MeOH/CH₂Cl₂), um 0,315 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe D:

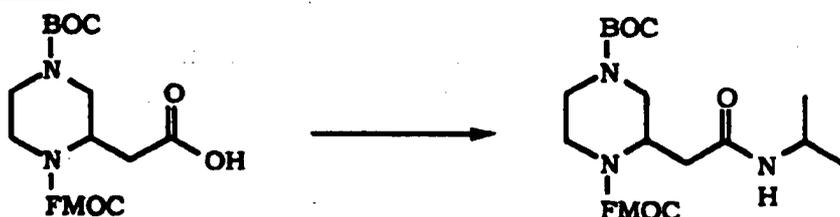
[0216] 0,196 g (0,521 mmol) der Produktverbindung von Stufe C und 0,5 ml TFA wurden kombiniert und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert, 50 ml EtOAc zugegeben und mit 10 ml 1 N Na_2CO_3 (wässrig) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 0,077 g der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe E:

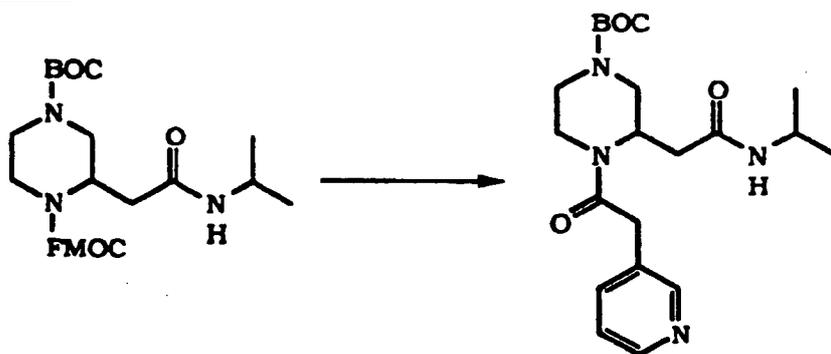
[0217] 0,075 g (0,272 mmol) der Produktverbindung von Stufe D, 0,091 g (0,265 mmol) des Chlorid-Produkts von Herstellungsbeispiel 40, Stufe B von WO-A-95/10516, 2 ml THF und 0,40 g (0,265 mmol) DBU wurden kombiniert und 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Es wurde auf 25 °C gekühlt, im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert (Silikagel, 5 % MeOH/ CH_2Cl_2), um 0,034 g der Produktverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,12 und 1,14 (t, 3H), 1,55-1,82 (m, 1H), 1,92-2,50 (2H), 2,53-2,81 (m, 2H), 3,03-3,25 (m, 1H), 3,28-3,45 (m, 1H), 3,53-3,71 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,85-4,19 (m, 3H), 4,31 und 4,32 (s, 1H), 5,10-5,18 (m, 3H).

Stufe C:

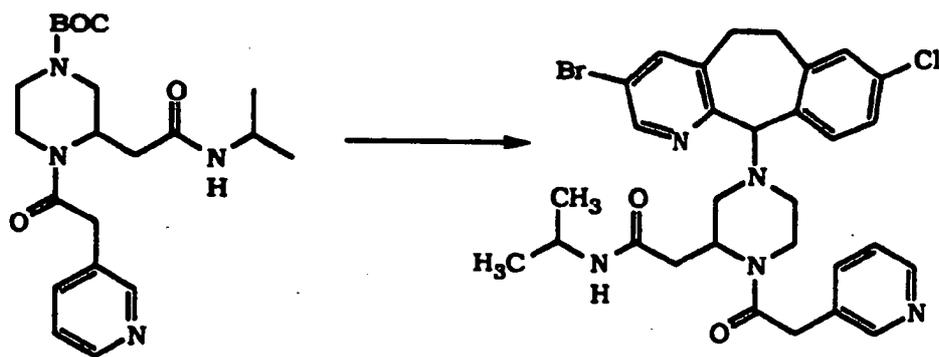
[0220] 5,2 g (20 mmol) des Produkts von Stufe B, 60 ml THF, 60 ml 1 N NaOH (wässrig) wurden kombiniert und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde auf 0 °C gekühlt, 10 % HCl (wässrig) zugegeben, um den pH auf 9 bis 10 einzustellen, danach 5,2 g (20 mmol) Fmoc-Cl zugegeben. Es wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (1 N NaOH (wässrig) zugegeben, um den pH auf 9 bis 10 zu halten), danach mit 10 % HCl auf pH 1 angesäuert. Es wurde zweimal extrahiert, die kombinierten organischen Phasen mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 8,56 g der Produktverbindung zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 2,5-3,0 (m, 5H), 3,9-4,2 (m, 6H), 4,5 (m, 1H), 7,25 (t, 4H), 7,32 (t, 4H), 7,48 (d, 4H), 7,75 (d, 4H).

Stufe D:

[0221] 460 mg (1 mmol) des Produkts von Stufe C, 5 ml CH₂Cl₂, 230 mg (1,2 mmol) DEC und 130 µl (1,5 mmol) i-Propylamin wurden kombiniert und 6 Stunden bei 25 °C gerührt. Es wurde mit 10 ml 1 N HCl (wässrig) behandelt, mit 30 ml EtOAc extrahiert, das Extrakt mit gesättigter NaHCO₃ (wässrig) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum konzentriert, um 454,6 mg der Produktverbindung zu ergeben.

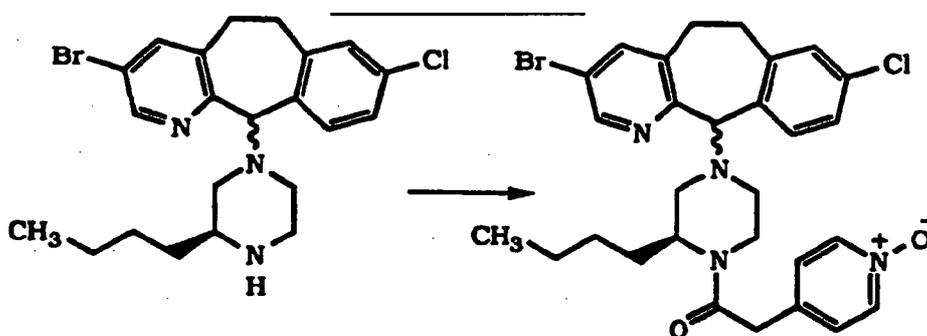
Stufe E:

[0222] Eine Lösung von 150 mg (0,3 mmol) des Produkts von Stufe D in DMF wurde mit 142 mg (0,45 mmol) TBAF kombiniert und 0,5 Stunden bei 25 °C gerührt. Es wurde mit 5 ml 1 N HCl (wässrig) behandelt und mit 10 ml EtOAc gewaschen. Es wurde mit gesättigter H₂CO₃ basisch gemacht, dreimal mit EtOAc extrahiert und die kombinierten Extrakte über MgSO₄ getrocknet. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde mit 3-Pyridylelessigsäure nach im Wesentlichen demselben Verfahren wie für Beispiel 33, Stufe C beschrieben behandelt, um 106,2 mg der Produktverbindung zu ergeben.

Stufe F

[0223] 40 mg (0,1 mmol) des Produkts von Stufe E, 2 ml CH_2Cl_2 und 1 ml TFA wurden kombiniert und 0,5 Stunden bei 25 °C gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert. Der Rückstand wurde mit 90 μl (0,6 mmol) DBU in 2 ml THF kombiniert, 40 mg (0,12 mmol) des Produkts von Herstellungsbeispiel 40, Stufe B von WO-A-95/10516 zugegeben und 8 Stunden bei 60 °C gerührt. Es wurde im Vakuum zu einem Rückstand konzentriert und chromatographiert, um 48,2 mg der Produktverbindung zu ergeben.

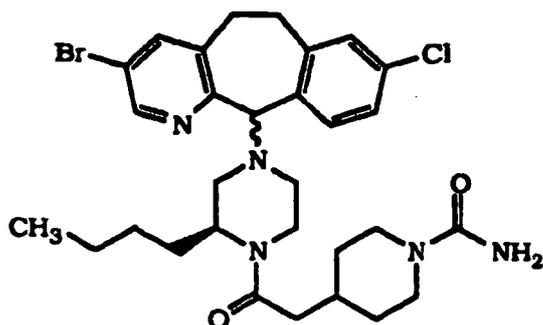
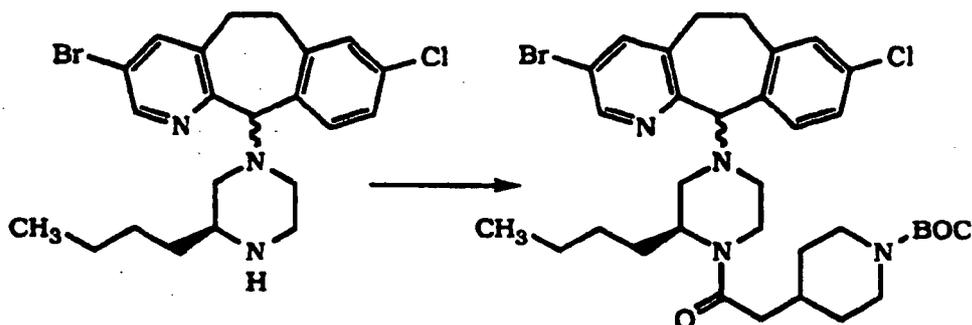
Beispiel 36



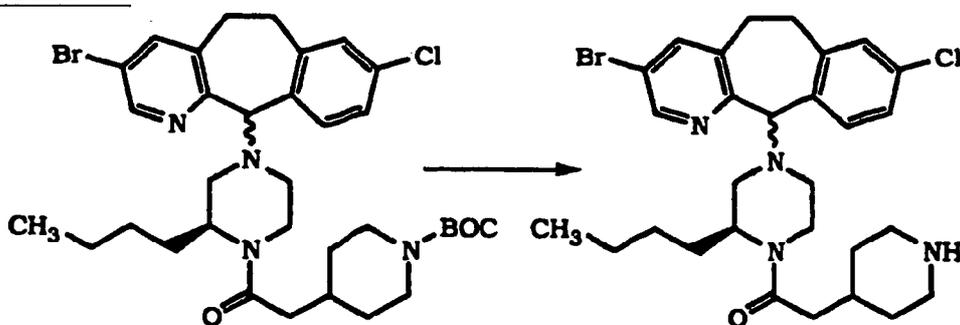
[0224] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 3B (1 Äquivalent) (0,5 g) wurde mit der Titelverbindung vom Herstellungsbeispiel 10B (1,5 Äquivalente) (0,2559 g) und DEC (1,5 Äquivalente) (0,3203 g), HOBT (1,5 Äquivalente) (0,169 g) und N-Methylmorpholin (1,5 Äquivalente) (0,245 ml) in trockenem DMF (15 ml) bei 25 °C 22 Stunden umgesetzt. Die Reaktion wurde im Wesentlichen wie in Beispiel 20A beschrieben aufgearbeitet, und das Produkt wurde auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 2,25 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 609,4 mg, MH^+ 585,0.

CMR-Daten (δ_c (CDCl_3)) für die Titelverbindung: (1) tricyclisch: (a) CH_2 : 29,7/29,8/29,9/30,0/30,2/30,4, (b) CH: 146,6/146,7, 140,6/140,9, 132,1, 129,8/129,9/130,0/130,1, 125,9, 78,3/78,4/78,5, und (c) C: 119,6, 140,2/140,4, 134,6, 136,2/136,3, 136,4, 154,6/154,7/154,9/155,0, (2) Piperazin: (a) CH_2 : 13,5/13,6, (b) CH_2 : 22,0/22,1, 28, 7, 27,6/27,9, 37,0/37,1/38,0/38,5, 41,4/41,5, 50,8/51,6, 53,1/53,2/53,5/53,8/53,9 und (c) CH: 49,0 und (3) Piperazin N-Substituent: (a) CH_2 : 51, 2, (b) CH: 126, 3, 126, 3, 138, 5, 138,5 und (c) C: 133,8, 166,4/166,7.

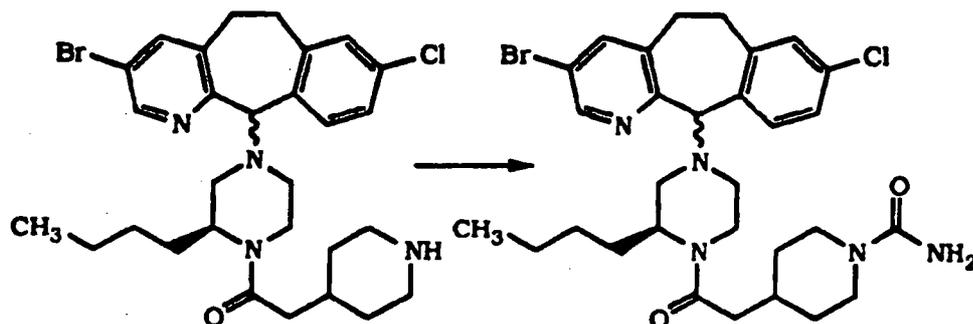
Beispiel 37

Stufe A:

[0225] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 3B (1 Äquivalent) (0,658 g) wurde mit der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 17D von WO-A-95/10516 (1,3 Äquivalente) (0,4637 g) und DEC (1,3 Äquivalente) (0,3654 g), HOBT (1,3 Äquivalente) (0,2575 g) und N-Methylmorpholin (1,3 Äquivalente) (0,21 ml) in trockenem DMF (25 ml) bei 25 °C für 25 Stunden umgesetzt. Das Produkt wurde wie in Beispiel 20A beschrieben isoliert und direkt nachstehend in Stufe B verwendet.

Stufe B:

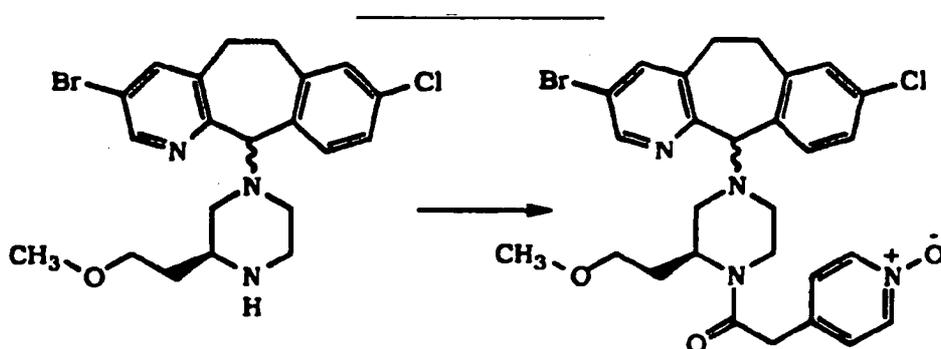
[0226] Die Titelverbindung von obiger Stufe A wurde in Methanol (5 ml) gelöst und 10 % (v/v) konzentrierte Schwefelsäure in Dioxan (15 ml) wurde zugegeben und die Reaktion wurde wie in Beispiel 20B beschrieben durchgeführt und aufgearbeitet, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 0,312 g, MH⁺ 575,4.

Stufe C:

[0227] Die Titelverbindung von obiger Stufe B (1 Äquivalent) (0,310g) wurde in trockenem Methylenchlorid (5 ml) gelöst und Trimethylsilylisocyanat (6 Äquivalente) (0,3733 g) (0,439 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 77 Stunden bei 25 °C unter Argon gerührt. Weiteres Trimethylsilylisocyanat (6 Äquivalente) (0,3733 g) (0,439 ml) wurde zugegeben, und die Reaktion wurde für insgesamt 106 Stunden laufen gelassen. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration gefolgt von Verdampfen ergab die Titelverbindung, die auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 2 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 0,1758g, MH⁺ 618,2.

CMR-Daten (δ_c (CDCl₃)) für die Titelverbindung: (1) tricyclisch: (a) CH₂: 29, 8, 30, 1, (b) CH: 146,6/146,7, 140,8/140,9, 132,1, 125,8/125,9, 128,9/129,9/130,0/130,1, 78,5/78,6 und (c) C: 119,6, 140,2/140,4, 133,7/133,8, 134,7/134,8, 136,2/136,3, 155,0/155,7, (2) Piperazin: (a) CH₃: 13,5/13,6, (b) CH₂: 40,9/41,0, 51,1/51,4/51,9, 53,2/53,3/53,4/53,9/54,2, 36,5, 22,1/22,2, 27,7/27,8, and (c) CH: 48,4 und (3) Piperazin N-Substituent: (a) CH₂: 44,0, 31,5, 31,5, 44,0, 39,1, (b) CH: 32,6 und (c) C: 157,5, 169,1/169,4.

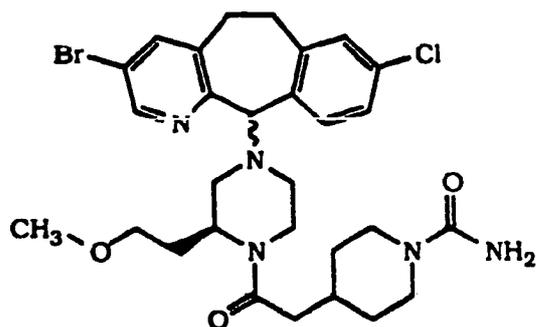
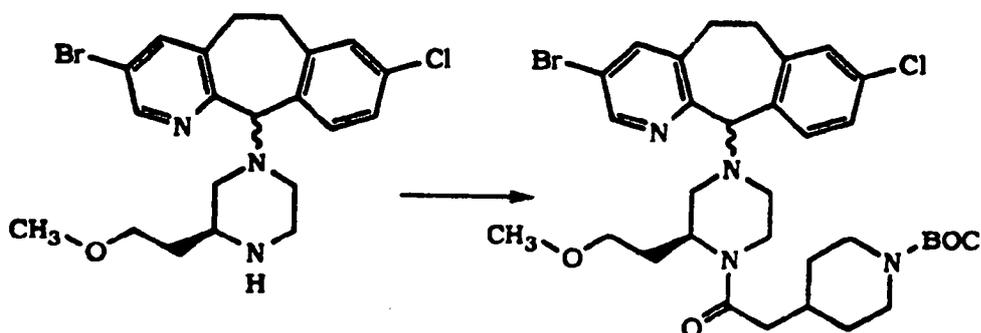
Beispiel 38



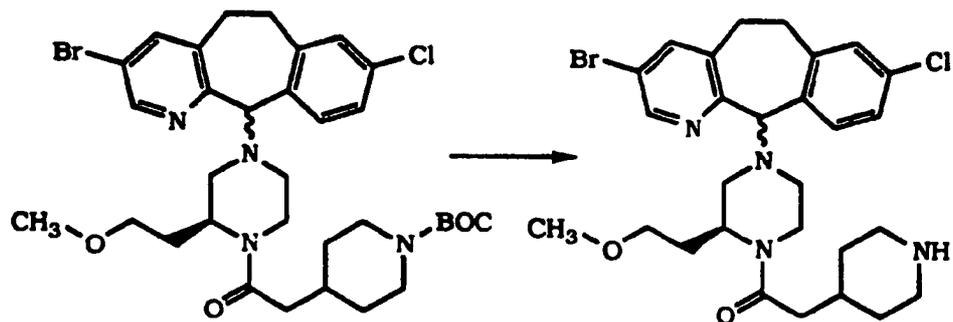
[0228] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 11B (1 Äquivalent) (0,4 g) wurde mit der Titelverbindung von Herstellungsbeispiel 10B (1,5 Äquivalente) (0,2038 g) und DEC (1,5 Äquivalente) (0,2552 g), HOBT (1,5 Äquivalente) (0,1346 g) und N-Methylmorpholin (1,5 Äquivalente) (0,195 ml) in trockenem DMF (15 ml) bei 25 °C für 17 Stunden umgesetzt. Die Reaktion wurde im Wesentlichen wie in Beispiel 20A beschrieben aufgearbeitet, und das Produkt wurde auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 3 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 539,6 mg, MH⁺ 587.

CMR-Daten (δ_c (CDCl₃)) für die Titelverbindung: (1) tricyclisch: (a) CH₂: 29,8/30,0, 30,0/30,2, (b) CH: 146,6/146,7/146,8, 140,8, 132,1/132,3, 129,9/130,0, 125,9/126,3, 78,4/78,5 und (c) C: 119,6, 140,2/140,3, 133,8, 134,3/134,4/134,6, 136,2/136,3, 154,6/154,8, (2) Piperazin: (a) CH₃: 58,2, (b) CH₂: 50,9/51,2/51,6, 54,3/54,4/54,7, 37,4/37,6, 39,3/42,3, 67,6/67,7/69,6 und (c) CH: 50,0 und (3) Piperazin N-Substituent: (a) CH₂: 36,6/36,8, (b) CH: 138,4/138,5, 126,4,126,4, 138,4/138,5, and (c) C: 133,8.

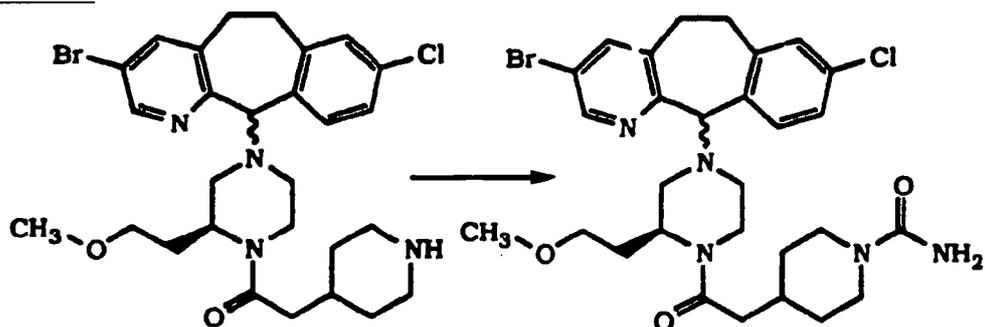
Beispiel 39

Stufe A:

[0229] Die Titelverbindung vom obigen Beispiel 11B (1 Äquivalent) (2,7 g) wurde mit der Titelverbindung vom Herstellungsbeispiel 17D von WO-A-95/10516 (1,3 Äquivalente) (1,89 g) und DEC (1,3 Äquivalente) (1,49 g), HOBt (1,3 Äquivalente) (1,05 g) und N-Methylmorpholin (1,3 Äquivalente) (0,7876 g) (0,8561 ml) in trockenem DMF (80 ml) bei 25 °C für 24 Stunden umgesetzt. Das Produkt wurde wie in Beispiel 20A beschrieben isoliert und auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 0,5 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 1,49 g, MH⁺ 677.

Stufe B:

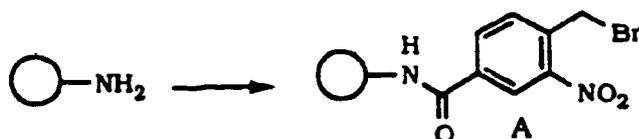
[0230] Die Titelverbindung von obiger Stufe A (1,38 g) wurde in Methanol (10 ml) gelöst, und 10 % (v/v) konzentrierte Schwefelsäure in Dioxan (30 ml) wurde zugegeben, und die Reaktion wurde wie in Beispiel 20B beschrieben durchgeführt und aufgearbeitet. Das Produkt wurde auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 6 bis 8 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 0,7175 g, MH⁺ 577, CMR-Daten (δ_c (CDC₃)) für die Titelverbindung: (1) tricyclisch: (a) CH₂: 29,9/30,0, 30,1/30,2, (b) CH: 146,6/146,7, 140,7/140,8, 132,1/132,2, 125,8/125,9, 129,9/130,0, 78,6 und (c) C: 119,5/119,6, 140,3/140,7, 133,7, 134,7/134,8, 136,2/136,4, 155,0/155,1, (2) Piperazin: (a) CH₃: 58,1, (b) CH₂: 39,8/39,9/40,9, 51,3/51,5/51,9, 54,3/54,8/55,1, 36,2, 67,9/68,0/69,7/69,8, und (c) CH: 49,7/49,8; und (3) Piperazin N-Substituent: (a) CH₂: 45,9, 32,7, 32,7, 45,9, 39,0, (b) CH: 32,9 und (c) C: 169,7/170,2.

Stufe C:

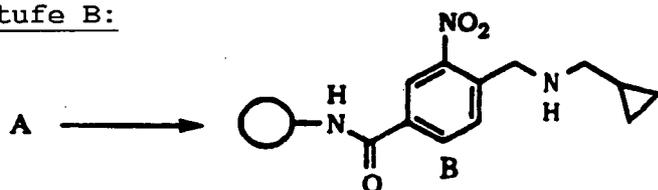
[0231] Die Titelverbindung von obiger Stufe B (1 äquivalent) (0,582 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (6 ml) gelöst, und Trimethylsilylisocyanat (6 Äquivalente) (0,6985 g) (0,821 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 48 Stunden bei 25 °C unter Argon gerührt. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigtem wässrigen Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Filtration, gefolgt von Eindampfen ergab die Titelverbindung, die auf einer Silikagel-Säule unter Verwendung von 3 % (10 % konzentriertes Ammoniumhydroxid in Methanol)/Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben. Ausbeute: 0,4926 g, MH⁺ 620.

CMR-Daten (δ_c (CDCl₃)) für die Titelverbindung: (1) tricyclisch: (a) CH₂: 29,9/30,0, 30,1, (b) CH: 146,6/146,7, 140,7/140,8, 132,1/132,2, 125,8/125,9, 130,0, 78,6 und (c) C: 119,5/119,6, 140,3, 133,8, 134,8, 136,2/136,4, 154,9/155,0, (2) Piperazin: (a) CH₃: 58,1/58,2, (b) CH₂: 38,2/38,3, 51,2/51,5/51,8, 54,3/54,7/55,1, 36,2, 67,8/67,9/69,6/69,8 und (c) CH: 49,7 und (3) Piperazin N-Substituent: (a) CH₂: 43,9/44,0, 40,8/40,9, 40,8/40,9, 43,9/44,0, 39, 1, (b) CH: 32,5 und (c) C: 157,5, 169,3/169,9.

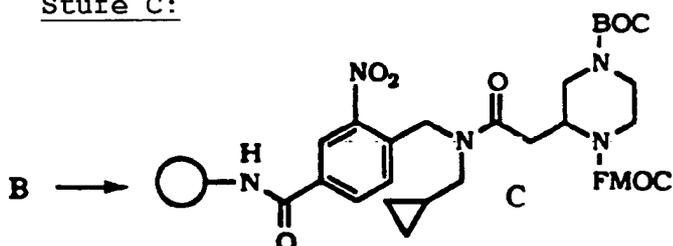
Beispiel 40

Stufe A:

[0232] Zu einer Suspension von Tentagel S[®] NH₂-Harz (Rapp Polymere GmbH, Deutschland) (1,0 g, 0,28 mmol/g Beladung, 0,28 mmol) in DCM (10 ml) in einem Merrifield-Reaktionsgefäß wurden 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäure (1,12 mmol, 0,29 g), HOBT (1,12 mmol, 0,15 g) und DIC (1,68 mmol, 0,21 g, 0,26 ml) zugegeben. Das Harz wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt und wurde dann mit DCM (4 × 10 ml) und THF (3 × 10 ml) gewaschen.

Stufe B:

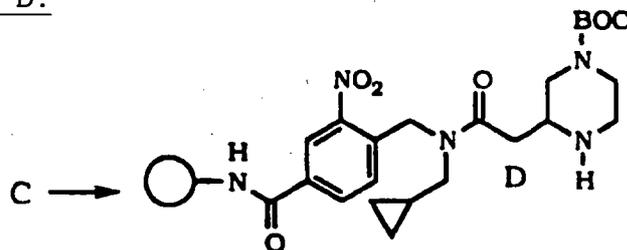
[0233] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde in THF (10 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur für 16 Stunden mit (Aminomethyl)cyclopropan (5,6 mmol, 0,40 g, 0,49 ml) behandelt. Das Harz wurde danach mit THF (2 × 10 ml) gewaschen.

Stufe C:

[0234] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde in DCM (10 ml) suspendiert und mit 1-N-FMOC-4-BOC-Piperazin-2-essigsäure (1,12 mmol, 0,52 g), HATU (1,12 mmol, 0,43 g) und N,N-Diisopro-

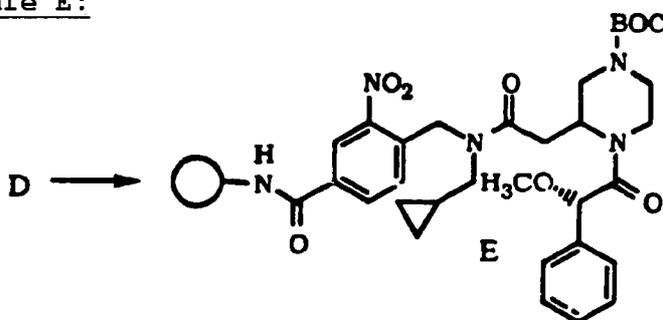
pylethylamin (2,24 mmol, 0,29 g, 0,39 ml) umgesetzt. Das Harz wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt und wurde danach mit DCM (4 × 10 ml) gewaschen. Das Harz wurde danach wieder mit derselben Mischung von Reagenzien in einem zweiten Kopplungskreislauf von 16 Stunden behandelt. Das Harz wurde danach mit DCM (6 × 10 ml) gewaschen.

Stufe D:



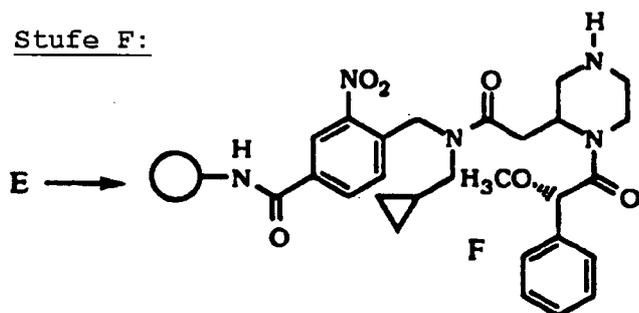
[0235] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde einmal mit DMF (10 ml) gewaschen und danach für 30 Minuten bei Raumtemperatur mit einer 30 %-Lösung von Piperidin in DMF (Gesamtvolumen = 10 ml) behandelt. Das Harz wurde danach mit DMF (10 ml), Methanol (2 × 10 ml) und DCM (3 × 10 ml) gewaschen.

Stufe E:

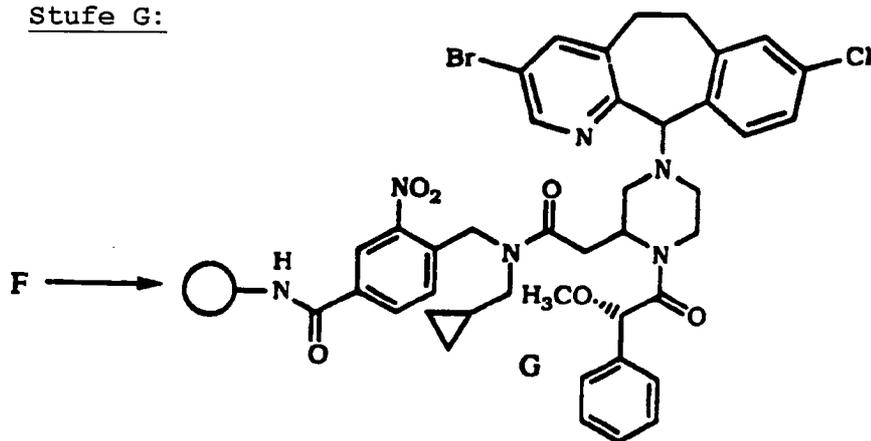


[0236] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde in DCM (10 ml) suspendiert und mit (S)-(+)- α -Methoxyphenylethylsäure (1,12 mmol, 0,19 g), HATU (1,12 mmol, 0,43 g) und N,N-Diisopropylethylamin (2,24 mmol, 0,29 g, 0,39 ml) behandelt. Das Harz wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt und wurde dann mit DCM (4 × 10 ml) gewaschen.

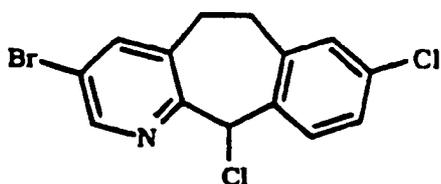
Stufe F:



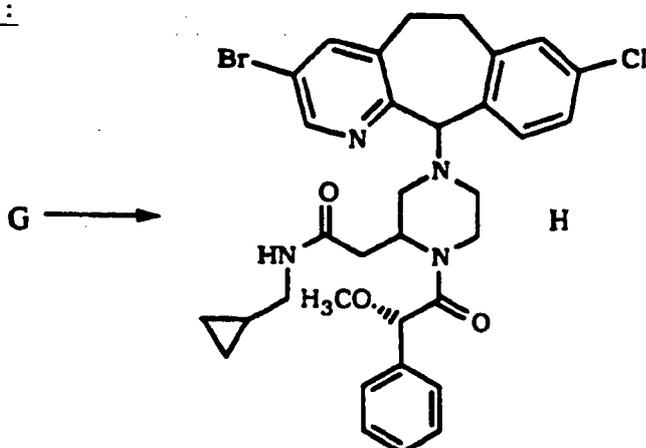
[0237] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur mit einer 30 %-Lösung von TFA in DCM (10 ml) behandelt. Das Harz wurde danach mit DCM (2 × 10 ml) und Methanol (3 × 10 ml) gewaschen und danach mit einer 20 %-Lösung von Triethylamin in Methanol (10 ml) für 30 Minuten behandelt. Das Harz wurde danach mit Methanol (2 × 10 ml) und DCM (4 × 10 ml) gewaschen.

Stufe G:

[0238] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde in einem Rundhalskolben in DMA (10 ml) suspendiert und mit

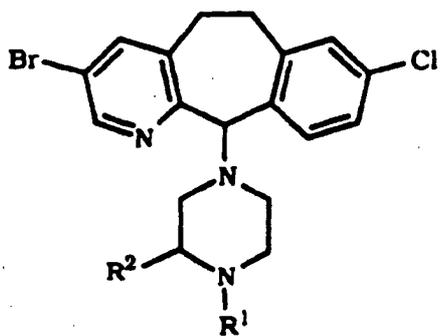


(1,12 mmol, 0,38 g) aus Herstellungsbeispiel 40 von WO-A-95/10516 und 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (1,12 mmol, 0,17 g, 0,20 ml) behandelt. Das Harz wurde 16 Stunden bei 45 °C gelinde gerührt und wurde danach filtriert und mit DCM (5 × 10 ml), DMF (3 × 10 ml) und Methanol (3 × 10 ml) gewaschen.

Stufe H:

[0239] Das Harz (0,28 mmol theoretische Beladung) wurde mit Methanol (10 ml) vom Filtertrichter in ein 25 ml Rundhalskolben gewaschen und für 3 Stunden photolysiert (UVP Blak-Ray-Lampe, 360 nm). Das Harz wurde filtriert und mit Methanol (3 × 10 ml) und DCM (3 × 10 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel und die Waschflüssigkeiten wurden kombiniert und im Vakuum zur Trockene eingedampft, um Verbindung H zu ergeben.

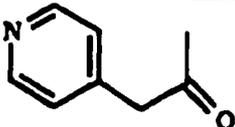
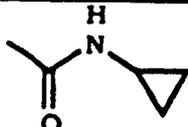
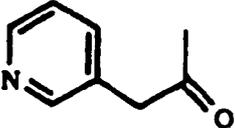
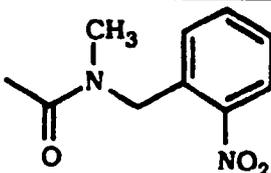
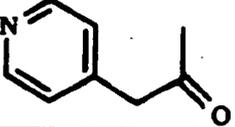
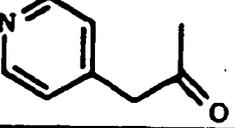
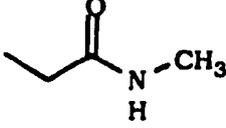
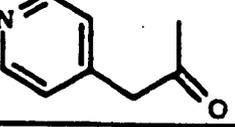
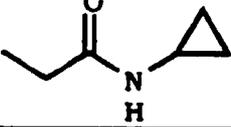
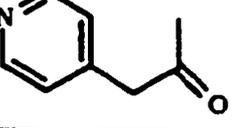
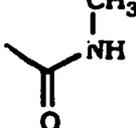
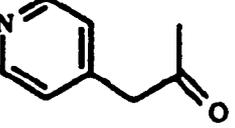
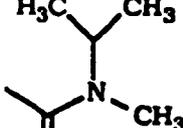
[0240] Unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren sowie den in WO-A-95/08051 beschriebenen Verfahren, wie in Beispiel 40 veranschaulicht, wurden Verbindungen der Formel:



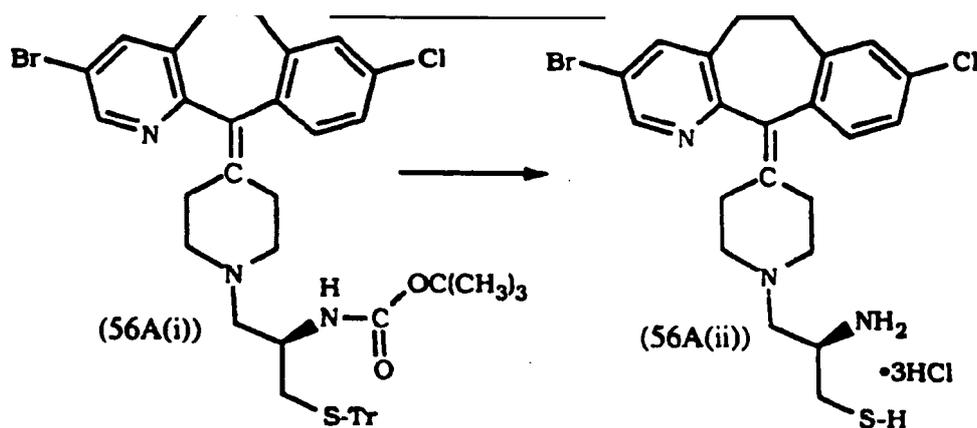
hergestellt, in denen R¹ und R² wie nachstehend in Tabelle 3 definiert sind.

Tabelle 3

Beispiel	R ¹	R ²
41		
42		
43		
44		
45		
46		

47		
48		
50		
51		
54		
55		
56		

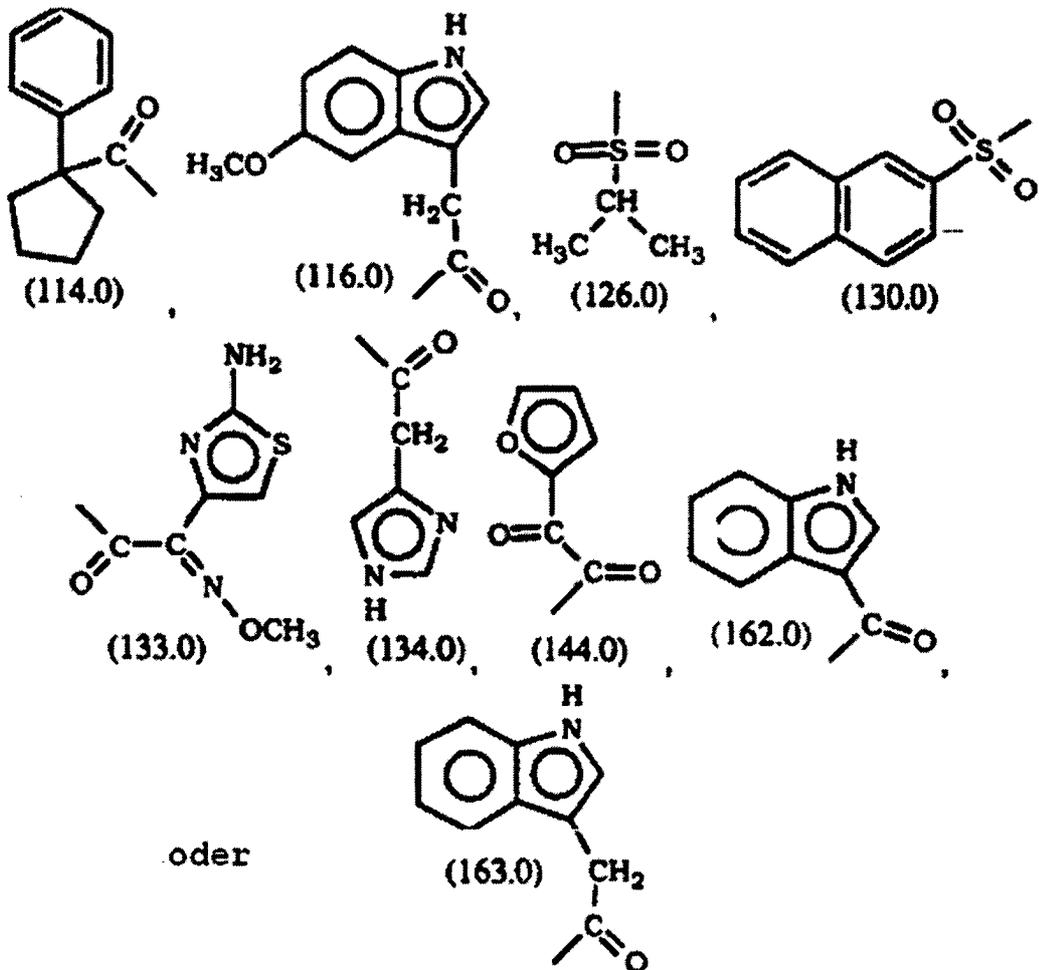
Beispiel 56A



[0241] Das Produkt von Herstellungsbeispiel 2 wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Stufe A umgesetzt, um Verbindung (56A(i)) zu erhalten. Verbindung 56A(i) (320 mg), CH_2Cl_2 (2 ml), TFA (2 ml) und $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$ (249 μl) wurden in einen Kolben gegeben. Die Reaktionsmischung wurde etwa 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle Lösungsmittel wurden an einem Rotationsverdampfer entfernt. HCl (1 N) wurde zugegeben, um das Produkt zu lösen, und die resultierende Lösung wurde mit Hexanen gewaschen. Die Lö-

sung wurde an einem Rotationsverdampfer abgestrippt, und danach wurde HCl (1 N) zugegeben, und die resultierende Lösung wurde lyophilisiert, um die Titelverbindung (56A(ii)) zu ergeben. Massenspektrum: $M + 1 = 480$.

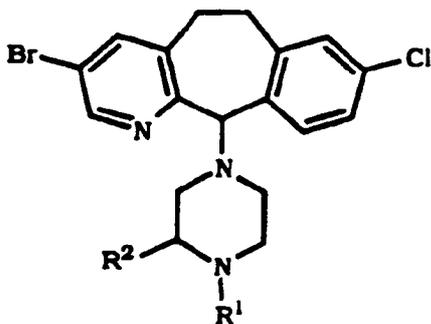
[0242] Die Verbindungen in den nachstehenden Tabellen 4 bis 7 zeigten biologische Aktivität bei Konzentrationen von weniger als etwa $10 \mu\text{M}$ unter Verwendung eines in vitro-Assays, das die Inhibierung von FPT misst. Gemäß den verwendeten Testprotokollen gab es bestimmte Verbindungen innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung, die keine Aktivität zeigten. Es wird angenommen, dass derartige Verbindungen unter einem anderen Testprotokoll Aktivität zeigen würden. Bestimmte Verbindungen, in denen R^1



war, zeigten beispielsweise keine Aktivität bei den getesteten Konzentrationen.

Beispiele 57-210

Verbindungen der Formel:



wurden nach Verfahren hergestellt, die ähnlich zu denen in Beispiel 40 sind, wobei R^1 und R^2 wie in der folgenden Tabelle 4 definiert sind. In Tabelle 4 beziehen sich die Zahlen in der Spalte für R^1 auf die Formelnum-

mern der oben veranschaulichten R¹-Gruppen. In Tabelle 4 ist R²-C(O)R⁶⁵ (d.h. Formel (84.0)). Die Nummern in der R²-Spalte beziehen sich auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R⁶⁵-Gruppen. In Tabelle 4 bezieht sich die mit "Bsp." gekennzeichnete Spalte auf die Nummer des Beispiels.

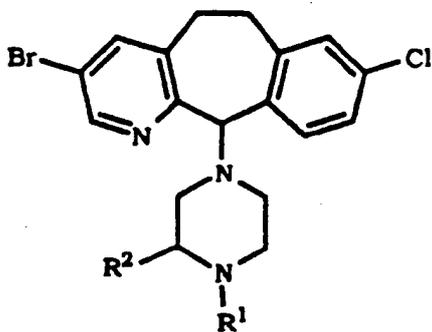
Tabelle 4

Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
57	201.0	(S)-110.0	58	201.0	143.0	59	201.0	147.0
60	202.0	101.0	61	202.0	103.0	62	202.0	104.0
63	202.0	105.0	64	202.0	136.0	65	202.0	137.0
66	202.0	152.0	67	202.0	153.0	68	202.0	157.0
69	202.0	160.0	70	202.0	161.0	71	202.0	136.0
72	203.0	101.0	73	203.0	102.0	74	203.0	103.0
75	203.0	104.0	76	203.0	105.0	77	203.0	106.0
78	203.0	(S)-110.0	79	203.0	113.0	80	203.0	118.0
81	203.0	120.0	82	203.0	124.0	83	203.0	125.0
84	203.0	137.0	85	203.0	143.0	86	203.0	152.0
87	203.0	153.0	88	203.0	154.0	89	203.0	156.0
90	203.0	157.0	91	203.0	160.0	92	203.0	161.0
----	----	----	94	204.0	101.0	95	204.0	102.0
96	204.0	103.0	97	204.0	104.0	98	204.0	105.0
99	204.0	106.0	100	204.0	(R)-110.0	101	204.0	123.0
102	204.0	124.0	103	204.0	129.0	104	204.0	136.0
105	204.0	137.0	106	204.0	152.0	107	204.0	154.0
108	204.5	157.0	----	----	----	----	----	----
111	205.0	101.0	112	205.0	120.0	113	205.0	124.0
114	205.0	157.0	115	206.0	101.0	116	206.0	102.0
117	206.0	104.0	118	206.0	105.0	119	206.0	122.0
120	208.0	125.0	121	206.0	137.0	122	206.0	139.0
123	206.0	152.0	124	206.0	157.0	----	----	----
126	207.0	101.0	127	207.0	122.0	128	207.0	137.0
129	208.0	101.0	130	208.0	103.0	131	208.0	104.0
132	208.0	106.0	133	208.0	112.0	134	208.0	124.0
135	208.0	137.0	136	208.0	152.0	137	208.0	153.0
138	208.0	155.0	139	208.0	157.0	140	209.0	104.0
141	209.0	137.0	142	209.0	157.0	143	210.0	101.0
144	210.0	102.0	145	210.0	104.0	146	210.0	105.0
147	210.0	120.0	148	210.0	124.0	149	210.0	125.0
150	210.0	136.0	151	210.0	137.0	152	210.0	149.0
153	210.0	150.0	154	210.0	153.0	-155	210.0	155.0
156	210.0	157.0	157	212.0	137.0	158	214.0	137.0
159	214.0	148.0	160	215.0	125.0	161	216.0	124.0
162	216.0	157.0	163	(S)-217.0	101.0	164	(S)-217.0	103.0
165	(S)-217.0	107.0	166	(S)-217.0	137.0	167	(S)-217.0	138.0

168	(S)-217.0	152.0	169	(S)-217.0	157.0	170	(S)-217.0	160.0
----	----	----	172	(R).217.0	122.0	173	(R)-217.0	136.0
174	(R)-217.0	137.0	175	(R)-217.0	157.0	176	(R).217.0	161.0
177	219.0	147.0	178	220.0	157.0	179	221.0	117.0
180	223.0	124.0	181	225.0	101.0	182	225.0	102.0
183	225.0	103.0	184	225.0	105.0	185	225.0	106.0
186	225.0	107.0	187	225.0	108.0	188	225.0	109.0
189	225.0	(R)-110.0	190	225.0	(S)-110.0	191	225.0	112.0
192	225.0	113.0	193	225.0	119.0	194	225.0	120.0
195	225.0	136.0	196	225.0	137.0	197	225.0	151.0
198	225.0	152.0		----	----	200	226.0	106.0
202	227.0	108.0	202	227.0	(R)-110.0	203	227.0	148.0
----	----	----	205	229.0	157.0	206	230.0	131.0
207	230.0	137.0	208	230.0	161.0	209	231.0	137.0
210	231.0	145.0	211	231.0	157.0	----	----	----

Beispiele 211-248

Verbindungen der Formel:



wurden nach Verfahren hergestellt, die ähnlich zu denen in Beispiel 40 sind, wobei R^1 und R^2 wie in der folgenden Tabelle 5 definiert sind. In Tabelle 4 beziehen sich die Zahlen in der Spalte für R^1 auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R^1 -Gruppen. In Tabelle 5 ist R^2 - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{65}$ (d. h. Formel (86.0)). Die Nummern in der R^2 -Spalte beziehen sich auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R^{65} -Gruppen. In Tabelle 5 bezieht sich die mit "Bsp." gekennzeichnete Spalte auf die Nummer des Beispiels.

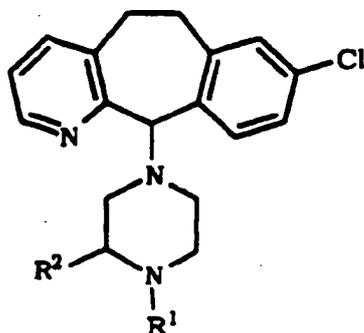
[0243]

Tabelle 5

Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
211	202.0	105.0	212	202.0	120.0	213	202.0	140.0
214	202.0	157.0	215	203.0	102.0	216	203.0	104.0
217	203.0	120.0	218.0	203.0	124.0	219	203.0	137.0
220	203.0	138.0	221	203.0	140.0	222	203.0	153.0
223	203.0	156.0	224	205.0	138.0	225	205.0	152.0
226	205.0	157.0	227	205.0	161.0	228	207.0	158.0
229	208.0	120.0	230	208.0	146.0	231	208.0	157.0
232	209.0	150.0	233	209.0	161.0	----	----	----
235	211.0	120.0	236	213.0	147.0	237	214.0	139.0
238	216.0	101.0	239	216.0	132.0	240	(S)-217.0	148.0
241	(R)-217.0	102.0	242	(R)-217.0	103.0	243	219.0	128.0
244	221.0	125.0	----	----	----	246	226.0	103.0
247	226.0	127.0	248	229.0	155.0	----	----	----

Beispiele 249-280

Verbindungen der Formel:



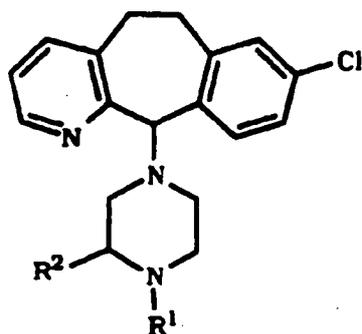
wurden nach Verfahren hergestellt, die ähnlich zu denen in Beispiel 40 sind, wobei R¹ und R² wie in der folgenden Tabelle 6 definiert sind. In Tabelle 6 beziehen sich die Zahlen in der Spalte für R¹ auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R¹-Gruppen. In Tabelle 6 ist R²-C(O)R⁶⁵ (d. h. Formel (84.0)). Die Nummern in der R²-Spalte beziehen sich auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R⁶⁵-Gruppen. In Tabelle 6 bezieht sich die mit "Bsp." gekennzeichnete Spalte auf die Nummer des Beispiels.

Tabelle 6

Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
249	202.0	157.0	250	203.0	129.0	251	203.0	157.0
252	204.0	109.0	253	204.0	157.0	254	205.0	124.0
255	210.0	154.0	256	215.0	112.0	257	(S)-217.0	106.0
258	(R)-217.0	120.0	259	(R)-217.0	143.0	260	219.0	106.0
261	219.0	115.0	262	221.0	146.0	263	222.0	108.0
264	222.0	132.0	265	222.0	151.0	266	225.0	101.0
267	225.0	102.0	268	225.0	103.0	269	225.0	104.0
270	225.0	106.0	271	225.0	108.0	272	225.0	(R)-110.0
273	225.0	112.0	274	225.0	124.0	275	225.0	136.0
276	225.0	141.0	277	225.0	143.0	278	225.0	152.0
279	225.0	157.0	280.0	228.0	101.0	----	----	----

Beispiele 281-288

Verbindungen der Formel:

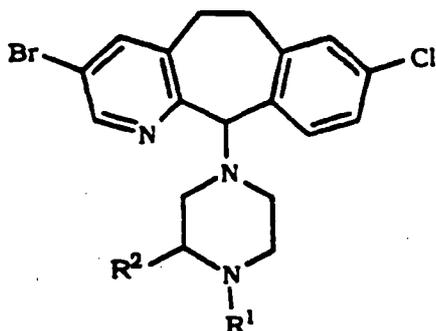


wurden nach Verfahren hergestellt, die ähnlich zu denen in Beispiel 40 sind, wobei R¹ und R² wie in der folgenden Tabelle 7 definiert sind. In Tabelle 7 beziehen sich die Zahlen in der Spalte für R¹ auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R¹-Gruppen. In Tabelle 7 ist R²-CH₂C(O)R⁶⁵ (d. h. Formel (86.0)). Die Nummern in der R²-Spalte beziehen sich auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R⁶⁵-Gruppen. In Tabelle 7 bezieht sich die mit "Bsp." gekennzeichnete Spalte auf die Nummer des Beispiels.

Tabelle 7

Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	Bsp.	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Bsp.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
281	202.0	102.0	282	202.0	151.0	283	202.0	157.0
284	203.0	157.0	285	212.0	150.0	286	(S)-217.0	105.0
287	221.0	159.0	288	223.0	149.0	----	----	----

Verbindungen der Formel:



wurden nach Verfahren hergestellt, die ähnlich zu denen in Beispiel 40 sind, wobei R^1 und R^2 wie in der folgenden Tabelle 8 definiert sind. In Tabelle 8 beziehen sich die Zahlen in der Spalte für R^1 auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R^1 -Gruppen. In Tabelle 5 ist R^2 -C(O) R^{65} (d.h. Formel (86.0)) oder $-CH_2C(O)R^{65}$ (d.h. (86.0)). Die Nummern in der R^2 -Spalte beziehen sich auf die Formelnummern der oben veranschaulichten R^{65} -Gruppen. In Tabelle 8 bezieht sich die mit "Bsp." gekennzeichnete Spalte auf die Nummer des Beispiels.

Tabelle 8

Bsp.	R^2 (-C(O) R^{66}) (R^{65})	R^2 (-CH ₂ C(O) R^{65}) (R^{65})	R^1
289	203.0	----	124.0
290	204.0	----	121.0
291	204.0	----	122.0
292	204.0	----	125.0
293	206.0	----	136.0
294	217.0	----	125.0
295	217.0	----	157.0
296	225.0	----	142.0
297	228.0	----	125.0
298	228.0	----	109.0
299	----	209.0	136.0
300	----	209.0	137.0
301	----	225.0	140.0
302	----	225.0	141.0

Assays

[0244] In einigen Assays wird FPT IC₅₀ (Inhibierung von Farnesylproteintransferase, in vitro-Enzymassay) durch die in WO-A-95/10516 beschriebenen Verfahren bestimmt. COS-Zellen IC₅₀ (Versuch auf Zellbasis) und Zellmatten-Assay wurden durch die in WO-A-95/10516 beschriebenen Verfahren bestimmt. GGPT IC₅₀ (Inhibierung von Geranylgeranylproteintransferase, in vitro-Enzymassay) und in vitro-Tumoraktivität können durch die in WO-A-95/10516 beschriebenen Verfahren bestimmt werden.

[0245] In einigen Assays wurde die Inhibierung von Farnesylproteintransferase untersucht, indem der Transfer von [³H]Farnesyl von [³H]Farnesylpyrophosphat zu biotinyliertem Ras-Peptid (Biotin-KKSKTKCVIM) unter Verwendung der unten für jede zu untersuchende 96-Muldenplatte beschriebenen Bedingungen gemessen wurde.

[0246] Ein Assaypuffer wurde hergestellt, der aus 40 mM Hepes, pH 7,5, 5 mM Dithiothreitol, 20 mM Magni-

umchlorid und 0,01 Vol.% nichtionischem Igepal-Detergenz besteht.

[0247] Eine SPA (Szintillationsumgebungsassay)-Tropfensuspension wurde hergestellt, die aus 50 mg Streptavidin-SPA-Perlen (Amersham Life-Science) besteht, die in 2,5 ml PBS (Phosphatgepufferter Salzlösung) suspendiert sind. Unmittelbar vor Durchführung des Assays wurde eine Stopplösung hergestellt, die aus 480 µl der SPA-Perlen-Suspension gemischt mit 6720 µl einer Lösung bestehend aus 250 mM EDTA (pH 8,0) und 0,5 % Kalbsserum Albumin (Fraktion V, 96-99 % Albumin) besteht.

[0248] In einigen Assays wurde zur Bestimmung von FPT IC₅₀ eine Assay-Mischung hergestellt, die aus 480 µl Assaypuffer und 3052,8 µl Wasser besteht. Diese Mischung wurde gevortext und 15,36 µl FPP und 3,84 µl [³H]FPP wurden zugegeben und die Mischung wurde wieder gevortext. 37,5 µl dieser Assay-Mischung und 2,5 µl einer DMSO-Lösung (mit Testkonzentration) der zu untersuchenden Verbindung wurden danach zu jeder Mulde einer – Polypropylenmikrotiterplatte mit U-Boden gegeben. Die Platte wurde für 15 Minuten bei 37 °C schallbehandelt und danach für 15 Minuten auf einem Plattenschüttelgerät geschüttelt. 10 µl des Enzyms (rekombinante menschliche Farnesylproteintransferase) wurden unter Verwendung eines Beckman Biomek 2000 zu jeder Mulde gegeben. Die Platte wurde für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und danach mit 75 µl der Stopplösung gequentscht. 100 µl der gequentschten Reaktionsmischung wurden danach unter Verwendung eines Beckman Biomek 2000 von jeder Mulde in eine Wallac Mikrotiterplatte überführt, die frei von Nebensignaleffekten ist. Die Radioaktivität wurde in einem Wallac 1450 Mikrobeta mit flüssigen Szintillationszähler gemessen. Der Anteil an Inhibierung wurde bezüglich einer nicht-inhibierten Kontrollprobe berechnet.

[0249] In einigen Assays wurde zur Bestimmung der Inhibierung von Farnesyltransferase eine Assay-Mischung hergestellt, die aus 480 µl Assaypuffer, 30528 µl Wasser und 240 ml DMSO besteht. Diese Mischung wurde bis zur Homogenität gevortext und 48 µl des Ras-Peptids wurden zugegeben. Die Mischung wurde gevortext und 15,36 µl FPP und 3,84 µl [³H]FPP wurden zugegeben, und die Mischung wurde wieder gevortext. 40 µl dieser Assaymischung wurden dann zu jeder Mulde einer Costa-Polypropylenmikrotiterplatte mit U-Boden gegeben, wobei jede Mulde eine trockene Probe der zu untersuchenden Verbindung enthielt. Die Platte wurde für 15 Minuten bei 37 °C schallbehandelt und danach für 15 Minuten auf einem Plattenschüttelgerät geschüttelt. 10 µl des Enzyms (rekombinante menschliche Farnesylproteintransferase) wurde unter Verwendung eines Beckman Biomek 2000 zu jeder Mulde gegeben. Die Platte wurde für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und danach mit 75 µl der Stopplösung gequentscht. 100 µl der gequentschten Reaktionsmischung wurden danach unter Verwendung eines Beckman Biomek 2000 von jeder Mulde in eine Wallac Mikrotiterplatte überführt, die frei von Nebensignaleffekten ist. Die Radioaktivität wurde in einem Wallac 1450 Mikrobeta mit flüssigen Szintillationszähler gemessen. Der Anteil an Inhibierung wurde bezüglich einer nicht-inhibierten Kontrollprobe berechnet.

[0250] Unter Verwendung der obigen Verfahren wurden die folgenden Ergebnisse erhalten:

Untersuchte Verbindung	FPT-Inhibierung IC ₅₀ in µm	Aktivität in COS-Zellen Inhibierung von RAS-Verarbeitung IC ₅₀ in µm	Zellwachstum-Inhibierung Matten-Assay	
			Tumorzellen IC50 in µm	Normale Zellen IC ₅₀ in µm
Bsp. 1	>100			
Bsp. 20, Stufe B	0,01-10	----	----	----
Bsp. 21, Stufe B	0,01-10	----	----	----
Bsp. 30	0,01-10	0	>50	>50
Bsp. 31	0,01-10	0	12,5	18
Bsp. 32-A	0,01-10	----	----	----
Bsp. 32-B	0,01-10	----	----	----
Bsp. 32-C	0,01-10	----	----	----
Bsp. 33	0,01-10	----	----	----
Bsp. 34	0,01-10	----	----	----
Bsp. 36	0,01-10	0,01-10	1,6	>25
Bsp. 37, Stufe C	0,01-10	0,01-10	3,1	18
Bsp. 38	0,01-10	0,01-10	----	----
Bsp. 39, Stufe B	0,01-10	----	----	----
Bsp. 39, Stufe C	0,01-10	0,01-10	<1,6	>25
Bsp. 41	0,01-10	----	----	----
Bsp. 43	0,01-10	----	----	----
Bsp. 44	0,01-10	----	----	----
Bsp. 46	0,01-10	----	----	----
Bsp. 47	0,01-10	----	----	----
Bsp. 48	10-100	----	----	----
Bsp. 50	0,01-10	----	----	----
Bsp. 51	0,01-10	----	----	----
Bsp. 54	0,01-10	----	----	----
Bsp. 55	0,01-10	----	----	----
Bsp. 56	0,01-10	----	----	----
Bsp.56A	>100	----	----	----

[0251] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den erfindungsgemäß beschriebenen Verbindungen können inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Oblatenkapseln und Zäpfchen ein.

[0252] Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 70 % aktivem Bestandteil zusammengesetzt sein. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Laktose Tabletten, Pulver, Kapseln und Arzneikapseln können als feste Dosierungsformen verwendet werden, die zur oralen Verabreichung geeignet sind.

[0253] Zur Herstellung von Zäpfchen wird zuerst ein niedrig schmelzendes Wachs wie eine Mischung aus Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter geschmolzen, und der aktive Bestandteil wird darin homogen dispergiert, wie durch Rühren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in zweckmäßig bemessene Formen gegossen, abkühlen gelassen und dadurch verfestigt.

[0254] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser/Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion genannt werden.

[0255] Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

[0256] Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger wie inertem komprimiertem Gas vorliegen können.

[0257] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssige Form für orale oder parenterale Verabreichungen überführt werden. Diese flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0258] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch transdermal verabreichbar sein. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen, und können in einem Transdermalpflaster vom Matrix- oder Depottyp eingeschlossen sein, wie in der Technik zu diesem Zweck konventionell ist.

[0259] Die Verbindung wird vorzugsweise oral verabreicht.

[0260] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einzeldosisform vor. In einer solchen Form wird die Zubereitung in Einzeldosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erreichen.

[0261] Die Menge an aktiver Verbindung in einer Einzelzubereitungsform kann gemäß der speziellen Anwendung auf etwa 0,1 mg bis 1000 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis 300 mg, variiert oder eingestellt werden.

[0262] Die tatsächlich verwendete Dosis kann in Abhängigkeit von den Erfordernissen des Patienten und dem Schweregrad des behandelten Zustands variiert werden. Das Ermitteln der richtigen Dosierung für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens des Fachmanns. Die Behandlung wird im Allgemeinen mit geringeren Dosierungen begonnen, die unter der Optimaldosis der Verbindung liegen. Nachfolgend wird die Dosierung in kleinen Schritten erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Bedingungen erreicht wird. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und auf Wunsch portionsweise über den Tag verabreicht werden.

[0263] Menge und Frequenz der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie des Schweregrads der zu behandelnden Symptome festgelegt. Eine typische empfohlene Dosierweise ist orale Verabreichung von 10 mg bis 2000 mg/Tag, vorzugsweise 10 bis 1000 mg/Tag, in zwei bis vier Dosen unterteilter Form, um Tumorstadium zu blockieren. Die Verbindungen sind bei Verabreichung innerhalb dieses Dosierungsbereichs nicht giftig.

[0264] Es folgen Beispiele für pharmazeutische Dosierungsformen, die eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Der Bereich der Erfindung gemäß ihrem Aspekt der pharmazeutischen Zusammensetzung soll durch die gegebenen Beispiele nicht eingeschränkt werden.

Beispiele für pharmazeutische Dosierungsformen

Beispiel A

Tabletten

	Bestandteile	mg/Tablette	mg/Tablette
1.	Aktive Verbindung	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Maisstärke, Lebensmittelqualität als 10 % PASTE in gereinigtem Wasser	30	40
4.	Maisstärke, Nahrungsmittelqualität	45	40
5.	Magnesiumstearat	3	7
	Summe	300	700

Herstellungsverfahren

[0265] Positionen Nr. 1 und 2 wurden 10 bis 15 Minuten in einem geeigneten Mischer gemischt. Die Mischung wurde mit Position Nr. 3 granuliert. Die feuchten Körper wurden nach Bedarf durch ein grobes Sieb (z. B. 1/4", 0,63 cm) gemahlen. Die feuchten Körper wurden getrocknet. Die getrockneten Körner wurden nach Bedarf gesiebt und mit Position Nr. 4 gemischt und 10 bis 15 Minuten gemischt. Position Nr. 5 wurde zugegeben und 1 bis 3 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mit einer geeigneten Tablettiermaschine auf geeignete Größe und geeignetes Gewicht gepresst.

Beispiel B

Kapseln

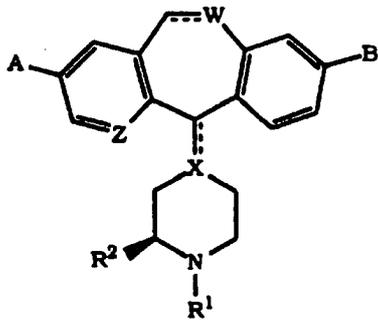
	Bestandteil	mg/Kapsel	mg/Kapsel
1.	aktive Verbindung	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Maisstärke, Nahrungsmittelqualität	40	70
4.	Magnesiumstearat NF	7	7
	Summe	253	700

Herstellungsverfahren

[0266] Positionen Nr. 1, 2 und 3 wurden 10 bis 15 Minuten in einem geeigneten Mischer gemischt. Position Nr. 4 wurde zugegeben und 1 bis 3 Minuten gemischt. Die Mischung wurde mittels einer geeigneten Verkapselungsmaschine in geeignete zweiteilige Hartgelatine kapseln gefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel:



(1.0)

wobei

A und B unabhängig ausgewählt sind aus H, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl;

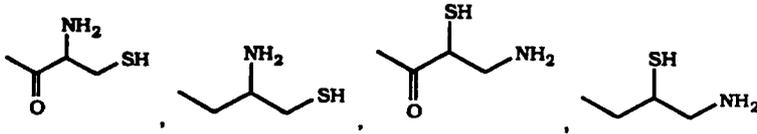
Z N oder CH ist;

W CH, CH₂, O oder S ist, wobei die punktierte Linie zu W für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn W CH ist;

X C, CH oder N ist, wobei die punktierte Linie, die X mit dem tricyclischen Ringsystem verbindet, für eine Doppelbindung steht, die vorhanden ist, wenn X C ist;

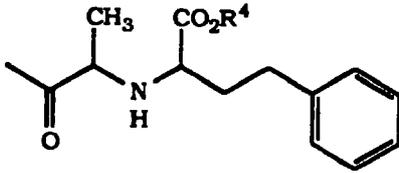
R¹ ausgewählt ist aus:

1) einer Gruppe mit der Formel:

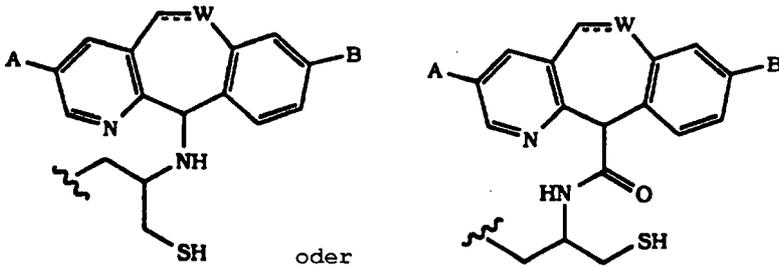


oder Disulfididimeren davon;

2) einer Gruppe mit der Formel:

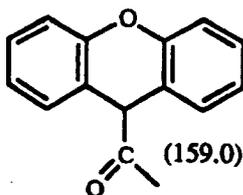


3) einer Gruppe mit der Formel:

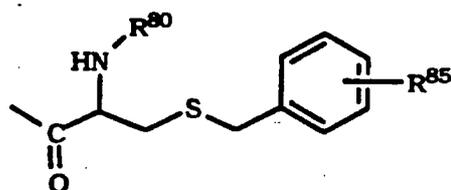


wobei W, A und B wie oben definiert sind;

4) einer Gruppe mit der Formel:

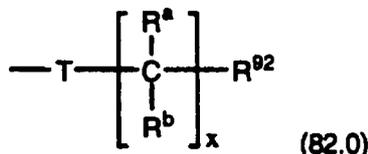


5) einer Gruppe mit der Formel:



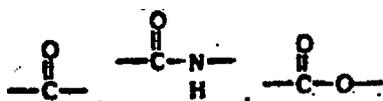
wobei R^{80} ausgewählt ist aus H oder $-C(O)OR^{90}$, wobei R^{90} eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe ist und R^{85} eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe ist, und

6) einer Gruppe mit der Formel:



worin:

(a) T ausgewählt ist aus:



$-\text{SO}_2-$ oder einer Einfachbindung; (b) x 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

(c) jedes R^a und jedes R^b unabhängig ausgewählt ist aus H, Aryl, Alkyl, Alkoxy, Aralkyl, Amino, Alkylamino, Heterocyloalkyl, $-\text{COOR}^{60}$, $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$ (wobei z 0 oder 1 ist), oder $-(\text{CH})_w\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{60}$ (wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist und m 0, 1 oder 2 ist); oder R^a und R^b zusammengenommen für Cycloalkyl, $=\text{N-O-Alkyl}$, $=\text{O}$ oder Heterocyloalkyl stehen können, mit der Maßgabe, dass R^a an demselben Kohlenstoffatom nicht ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$, wenn R^b ausgewählt ist aus Alkoxy, Amino, Alkylamino oder $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$; und mit der Maßgabe, dass, wenn T eine Einfachbindung ist, bei dem ersten Kohlenstoffatom, das R^a und R^b enthält, R^a und R^b nicht ausgewählt sind aus Alkoxy, Alkylamino, Amino oder $-\text{NHR}^{60}$, und

(d) R^{92} für H, Alkyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Aralkoxy, Aralkyl, Heteroaryl oder Heterocyloalkyl stehen kann; R^{60} für H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht;

R^4 H oder C_1 - C_6 -Alkyl ist;

R^2 ausgewählt ist aus $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, substituiertem (C_1 - C_8)-Alkyl, substituiertem (C_2 - C_8)-Alkenyl, substituiertem (C_2 - C_8)-Alkynyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, R^6 und R^7 unabhängig ausgewählt sind aus H, C_1 - C_4 -Alkyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyloalkyl, substituiertem (C_1 - C_4)-Alkyl, substituiertem (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, substituiertem Aryl, substituiertem Arylalkyl, substituiertem Heteroaryl, substituiertem Heteroarylalkyl oder substituiertem Heterocyloalkyl, wobei die substituierten Gruppen einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die ausgewählt sind aus: C_1 - C_4 -Alkoxy, Aralkyl, Heteroarylalkyl, $-\text{NO}_2$, C_3 - C_{10} -Alkoxyalkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl, $-\text{CN}$, Nitrophenyl, Methylendioxyphenyl, Heteroaryl, Heterocyloalkyl, Halogen, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{14}$ oder $-\text{NR}^{95}\text{R}^{15}$ mit der Maßgabe, dass R^6 und R^7 nicht $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CHNR}^{95}\text{R}^{15}$ sind, wenn das R^6 oder R^7 direkt an ein Heteroatom gebunden ist;

gegebenenfalls, wenn R^6 und R^7 an denselben Stickstoff gebunden sind, R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyloalkyrling bilden, der gegebenenfalls 0, NR^6 oder $\text{S}(\text{O})_t$ enthält, wobei t 0, 1 oder 2 ist;

R^{95} und R^{15} unabhängig H, C_1 - C_4 -Alkyl oder Arylalkyl sind;

R^{14} C_1 - C_4 -Alkyl, Aryl oder Arylalkyl ist;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist, und

t 0, 1 oder 2 ist,

oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon,

wobei "Alkyl" (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten steht und ein bis zwanzig Kohlenstoffatome enthält, die Alkylgruppe gegebenenfalls mit einer, zwei oder drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkoxy, Halogen, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, N-Acylalkylamino, N-Alkyl-N-acylamino oder $-\text{S}(\text{O})_m$ -Alkyl (wobei m 0, 1 oder 2 ist), und wobei der Alkylanteil der optionalen Gruppen wie oben definiert ist;

"Aralkyl" für eine Alkylgruppe wie oben definiert steht, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome der Alkyleinheit durch eine oder mehrere Arylgruppen wie nachfolgend definiert ersetzt worden sind;

"Aryl" (einschließlich des Arylanteils von Aryloxy und Aralkyl) für eine monocyclische, bicyclische oder tricycli-

sche carbocyclische Gruppe steht, die 6 bis 15 Kohlenstoffatome enthält und mindestens einen aromatischen Ring aufweist, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoffatome der carbocyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind, wobei die carbocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus: (1) Halogen, (2) Alkyl, (3) Hydroxy, (4) Alkoxy, (5) -CN, (6) Phenyl, (7) Phenoxy, (8) -CF₃, (9) Amino, (10) Alkylamino, (11) Dialkylamino, (12) Aryl, (13) Aralkoxy, (14) Aryloxy, (15) -S(O)_m-Aryl (wobei m 0, 1 oder 2 ist), (16) -COOR⁶⁰ (wobei R⁶⁰ wie oben definiert ist), (17) -NO₂ oder (18) substituiertem C₁-C₆-Alkyl, wobei die Gruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus (a) Amino, (b) Alkylamino, (c) Dialkylamino, (d) Aryl, (e) N-Acylalkylamino, (f) N-Alkyl-N-acylamino, (g) N-Aralkyl-N-acylamino, (h) Hydroxy, (i) Alkoxy, (j) Halogen oder (k), Heterocycloalkyl mit der Maßgabe, dass, wenn es zwei oder mehr Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminosubstituenten an der substituierten C₁-C₆-Alkylgruppe gibt, sich die Substituenten an verschiedenen Kohlenstoffatomen befinden; oder alternativ die Arylgruppe über benachbarte Atome unter Bildung eines kondensierten Ringes kondensiert sein kann, der bis zu vier Kohlenstoff- und/oder Heteroatome enthält; "Cycloalkyl" für einen gesättigten oder ungesättigten, nicht-aromatischen, carbocyclischen Ring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht;

"Heterocycloalkyl" für einen gesättigten oder ungesättigten, nicht-aromatischen, carbocyclischen Ring steht, der 3 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus O, S, -SO₂- oder NR⁹⁵ enthält, wobei irgendwelche der verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Stickstoffatome in dem Ring gegebenenfalls mit einer, zwei, drei oder mehr Gruppen substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Halogenalkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, -S(O)_m-Aryl (wobei m 0, 1 oder 2 ist und Aryl oben definiert ist), -C(O)R⁹ (wobei R⁹ C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -NH(R¹⁰) ist, wobei R¹⁰ H oder Alkyl ist) oder einem Acylrest einer natürlich vorkommenden Aminosäure, und

"Heteroaryl" (einschließlich des Heteroarylanteils von Heteroarylalkyl) für eine monocyclische, bicyclische oder tricyclische Gruppe steht, die 2 bis 14 Kohlenstoffatome enthält und ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus O, S oder N enthält, wobei die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbrechen und eine ausreichende Anzahl an delokalisierten π-Elektronen aufweisen, um aromatischen Charakter zu liefern, wobei alle verfügbaren substituierbaren Kohlenstoff- und Heteroatome der cyclischen Gruppe als mögliche Bindungspunkte vorgesehen sind, wobei die cyclische Gruppe gegebenenfalls mit 1, 2, 3 oder mehr Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Hydroxy, Alkoxy, Phenoxy, -NO₂, -CF₃, Amino, Alkylamino, Dialkylamino und -COOR⁶⁰, wobei R⁶⁰ wie oben definiert ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der für R¹:

(a) T ausgewählt ist aus -C(O)-, -SO₂- oder -C(O)-C(O)-;

(b) x 0, 1 oder 2 ist;

(c) R^a und R^b unabhängig ausgewählt sind aus: (1) H; (2) NH{C(O)}_zR⁶⁰, wobei z 0 oder 1 ist, und R⁶⁰ Alkyl ist;

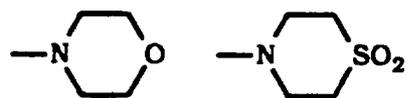
(3) -(CH)_wS(O)_mR⁶⁰, wobei w 0, 1, 2 oder 3 ist, m 0, 1 oder 2 ist, und R⁶⁰ Alkyl ist; (4) Alkyl oder (5) C₁-C₆-Alkoxy; oder (6) R^a und R^b zusammengenommen für Cycloalkyl stehen, und

(d) R⁹² ausgewählt ist aus (1) H; (2) Aryl; (3) substituiertem Aryl; (4) Aralkyl; (5) Aryloxy; (6) Arylthio; (7) Alkyl; (8) Heteroaryl; (9) substituiertem Heteroaryl; (10) substituiertem Heterocycloalkyl oder (11) substituiertem Alkyl, und

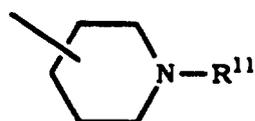
worin R² ausgewählt ist aus: (1) -C(O)NR⁶R⁷, und (2) substituiertem Alkyl, wobei der Substituent -C(O)NR⁶R⁷ ist, und

wobei in den R²-Gruppen R⁶ und R⁷ ausgewählt sind aus: (1) H; (2) substituiertem Alkyl; (3) Alkyl; (4) Cycloalkyl; (5) Heteroarylalkyl und (6) Aralkyl, wobei die Arylgruppe substituiert ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R¹ eine Gruppe D ist, wobei D -C(O)-CH₂-R⁵, -C(O)-O-R⁵ oder -C(O)-NH-R⁵ ist, wobei R⁵ Pyridyl, Pyridyl-N-oxid,



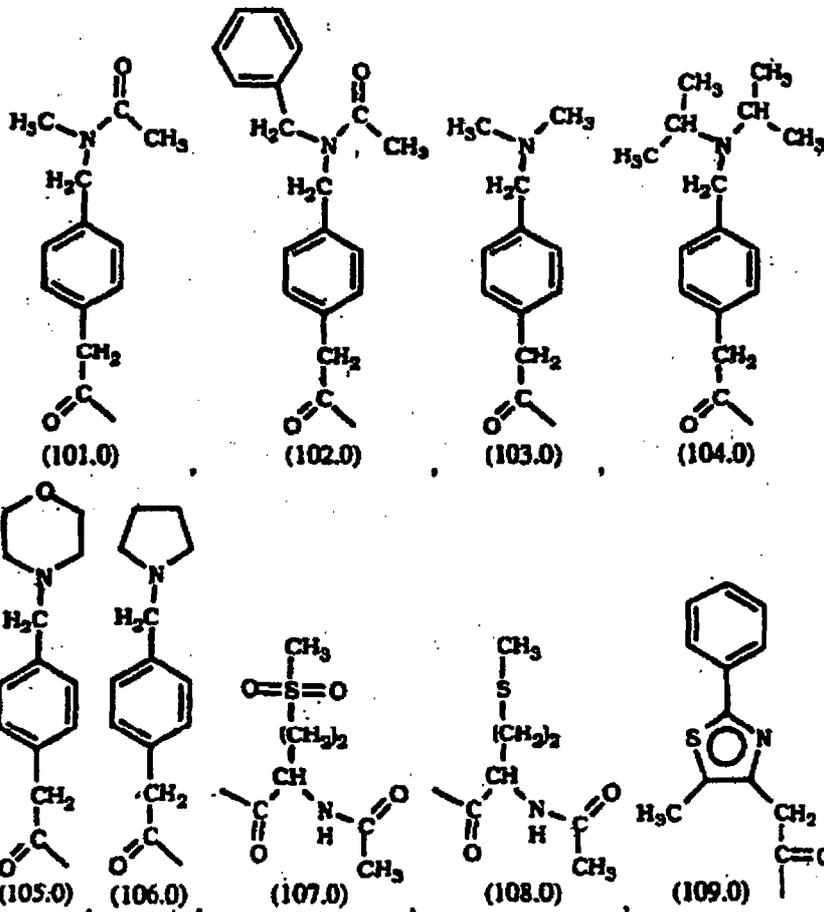
oder eine Piperidinylgruppe mit der Formel

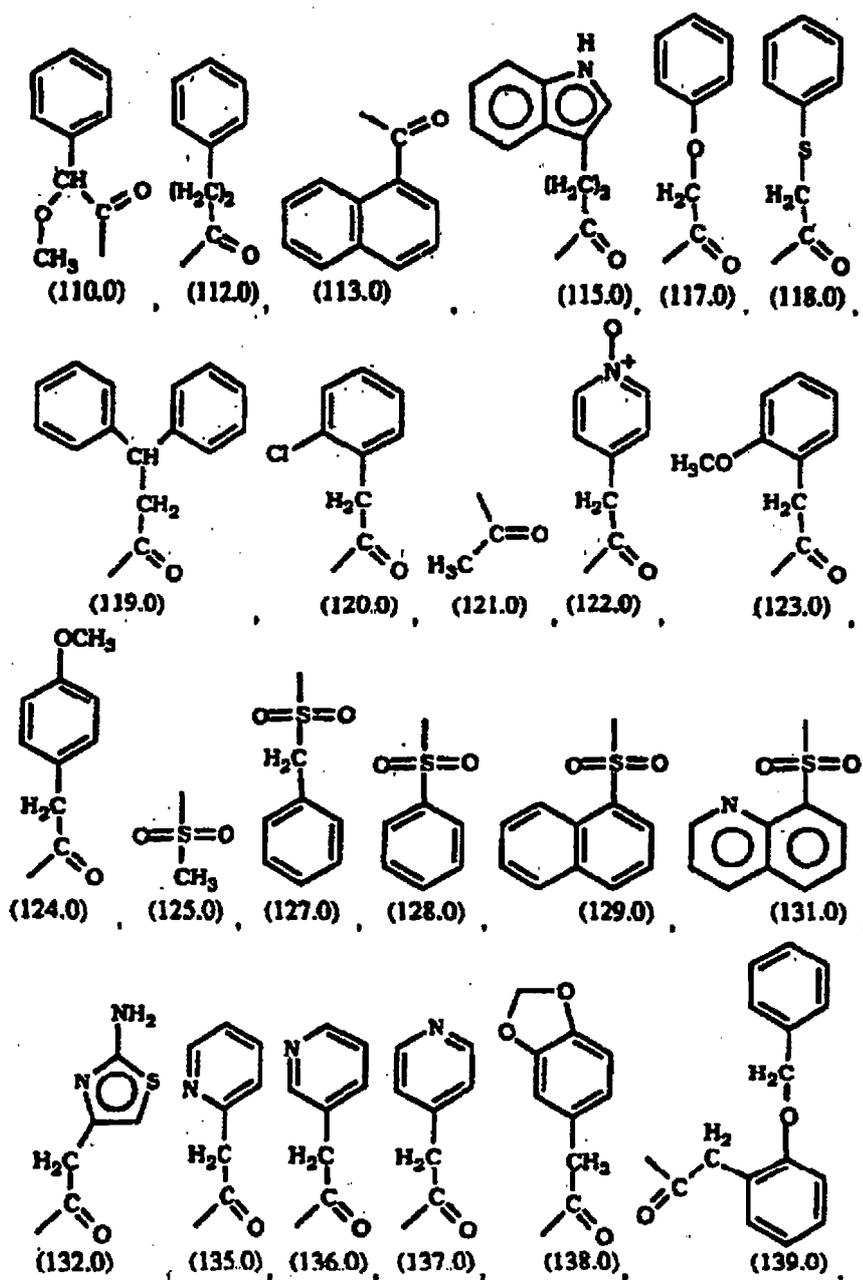


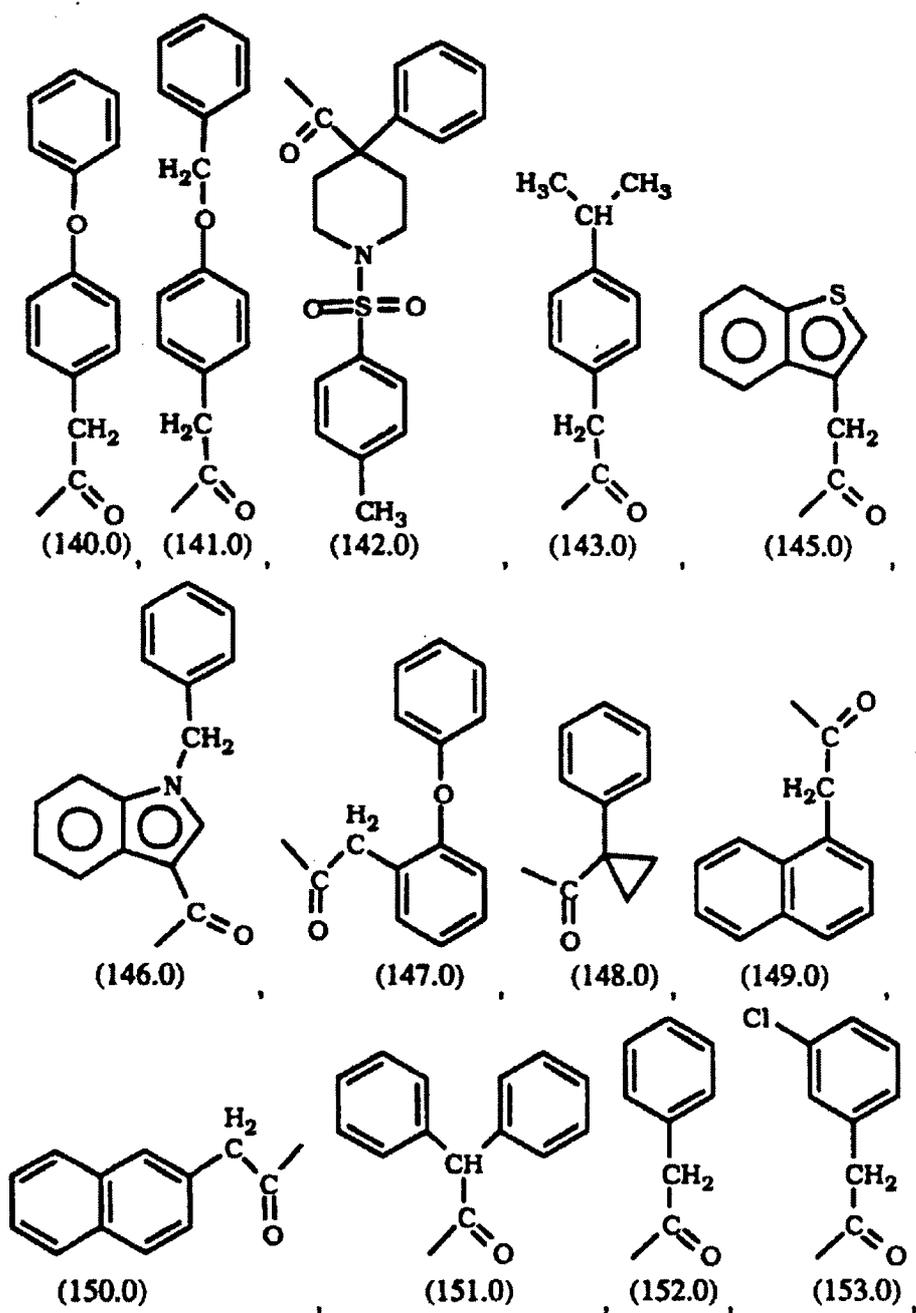
ist,

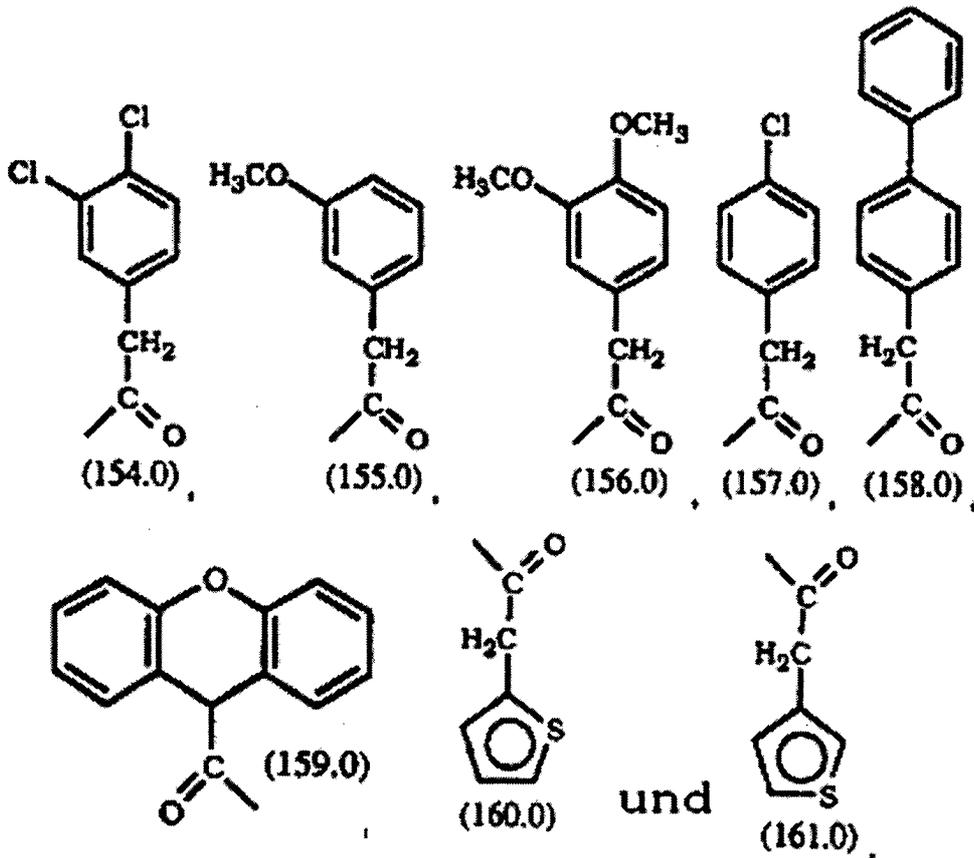
wobei R^{11} für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogenalkyl oder $-C(O)-R^9$ steht, wobei R^9 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder $-NH(R^{10})$ ist, wobei R^{10} H oder Alkyl ist, oder die Gruppe $-C(O)-R^9$ für einen Acylrest einer natürlich vorkommender Aminosäure steht.

4. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R^1 eine Gruppe ausgewählt aus einer Gruppe mit der folgenden Formel ist:

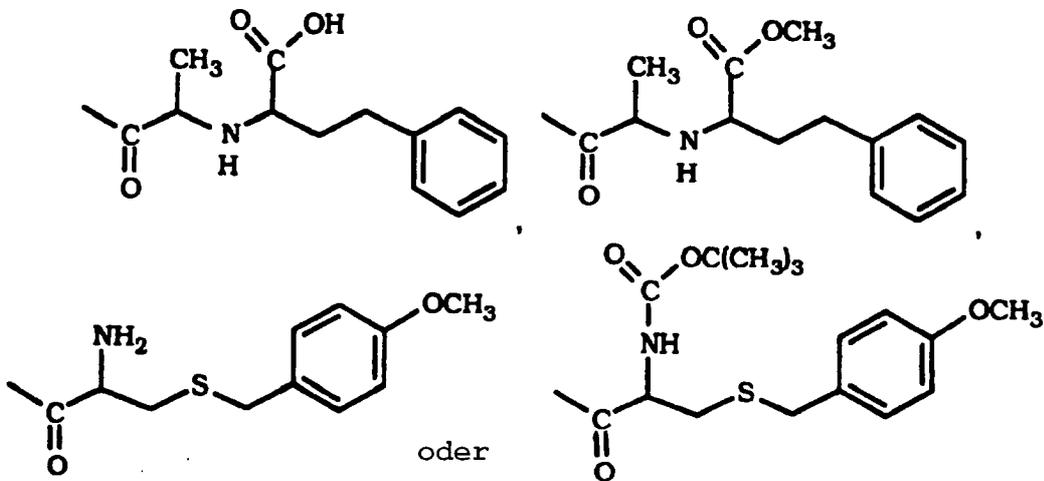




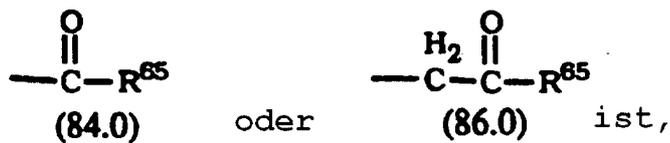




5. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R¹ eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus

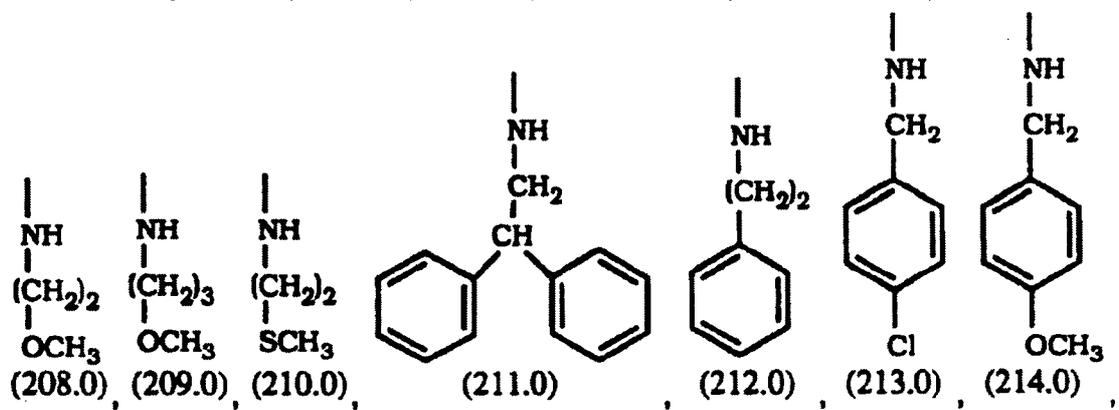
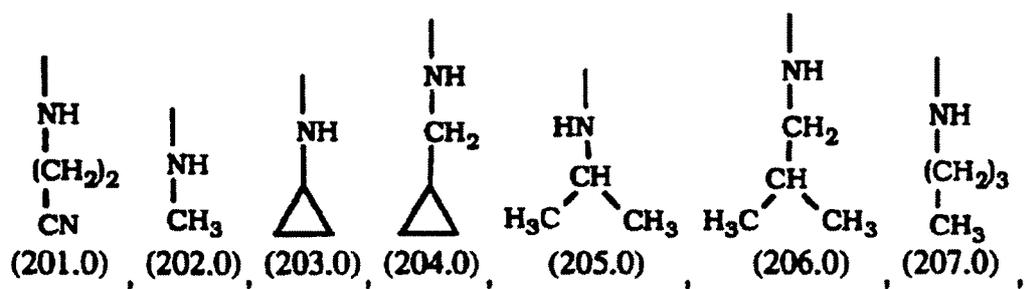


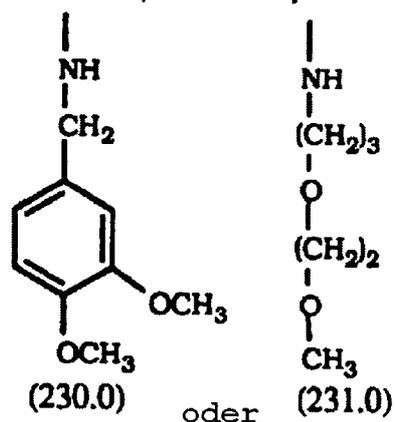
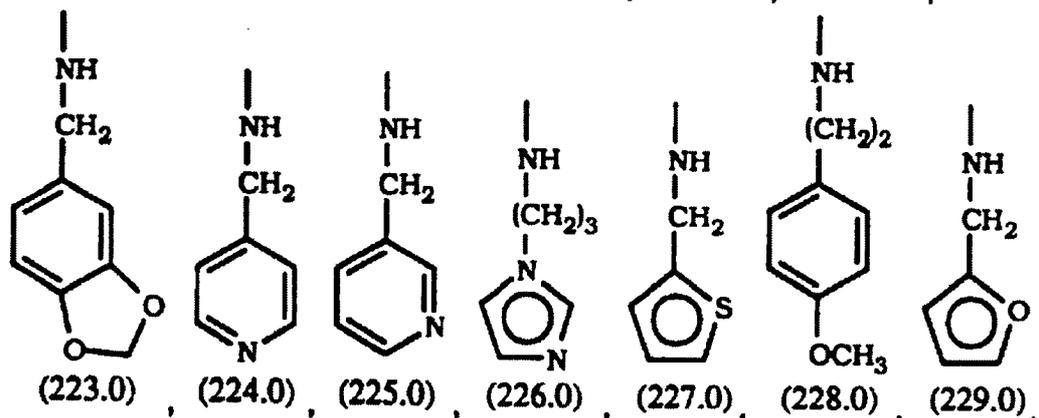
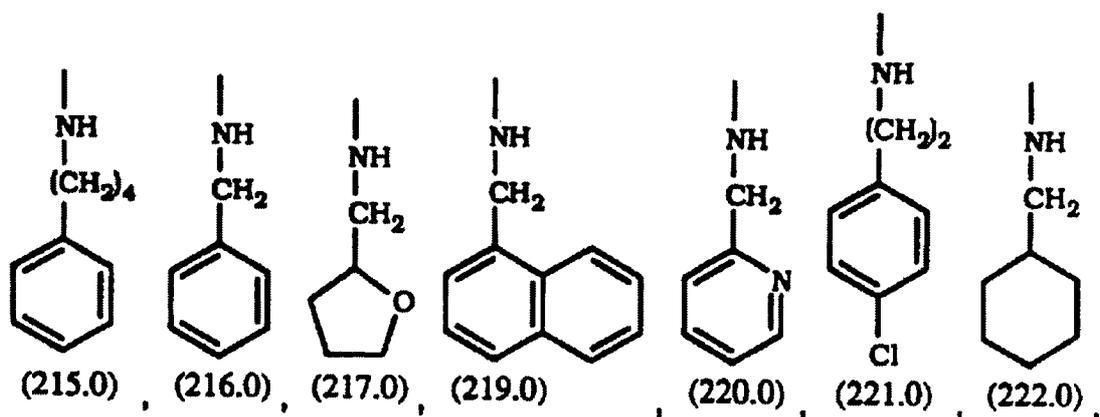
6. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R² eine Gruppe mit



der Formel

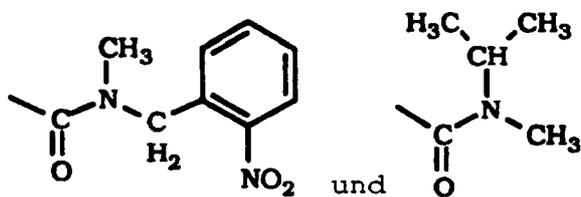
wobei R⁶⁵ ausgewählt ist aus einer Gruppe mit der folgenden Formel:





oder

R² ausgewählt ist aus einer Gruppe mit der folgenden Formel:



7. Verbindung nach Anspruch 4, bei der R² eine Gruppe mit der Formel



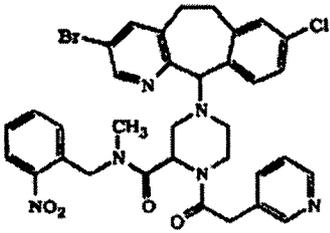
wobei R⁶⁵ ausgewählt ist aus einer Gruppe mit der folgenden Formel: 201.0, 202.0, 203.0, 204.0, 205.0, 206.0, 207.0, 208.0, 209.0, 210.0, 211.0, 212.0, 213.0, 214.0, 215.0, 216.0, 217.0, 218.0, 219.0, 220.0, 221.0, 222.0, 223.0, 224.0, 225.0, 226.0, 227.0, 228.0, 229.0, 230.0 oder 231.0.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der A ausgewählt ist aus H oder Halogen, B Halogen ist und Z N ist.

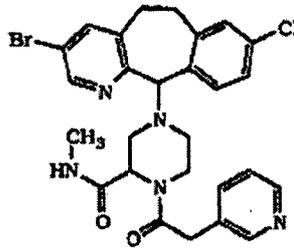
9. Verbindung nach Anspruch 8, bei der A H ist und B Cl ist, oder A Br ist und B Cl ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, bei der W -CH₂ ist.

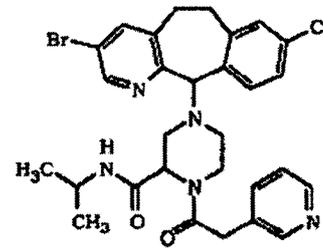
11. Verbindung ausgewählt aus einer Verbindung mit der Formel:



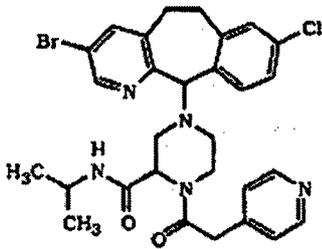
Beispiel 32 ,



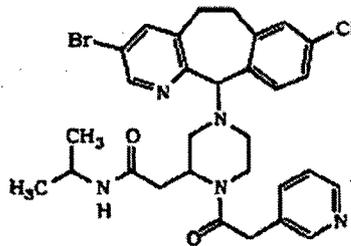
Beispiel 32-A ,



Beispiel 32-B ,

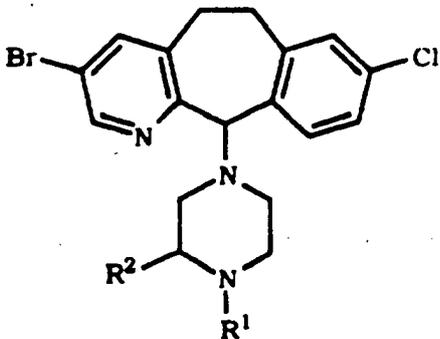


Beispiel 32-C ,



Beispiel 34

oder einer Verbindung der Formel



wobei R¹ und R² wie in der folgenden Tabelle definiert sind:

Beispiel	R ¹	R ²
41		
43		
44		
46		
47		
51		
54		
55		

12. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum Inhibieren des abnormalen Wachstums von Zellen.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung des abnormalen Wachstums von Zellen.

14. Verwendung nach Anspruch 13, bei der die inhibierten Zellen Tumorzellen sind, die ein aktiviertes ras-Onkogen exprimieren.

15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die inhibierten Zellen Pankreastumorzellen, Lungenkrebszellen, myeloide Leukämietumorzellen, Schilddrüsenfollikeltumorzellen, myelodysplastische Tumorzellen, epidermale Karzinomtumorzellen, Blasenkarzinomtumorzellen oder Kolontumorzellen sind.

16. Verwendung nach Anspruch 13, bei der die Inhibierung des abnormalen Wachstums von Zellen durch Inhibierung von Farnesylproteintransferase erfolgt.

17. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die Inhibierung die von Tumorzellen ist, bei denen das Ras-Protein infolge von onkogener Mutation in anderen Genen als dem Ras-Gen aktiviert ist.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung zum Inhibieren des abnormalen Wachstums von Zellen, die eine wirksame Menge von Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 in Kombination mit einem pharmazeu-

DE 696 37 105 T2 2008.04.24

tisch annehmbaren Träger enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen