



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 60 745 A1** 2005.07.28

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 60 745.5**

(22) Anmeldetag: **23.12.2003**

(43) Offenlegungstag: **28.07.2005**

(51) Int Cl.7: **C07C 233/00**

A61K 31/33, A61K 31/16, A61K 31/10

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
 55218 Ingelheim, DE**

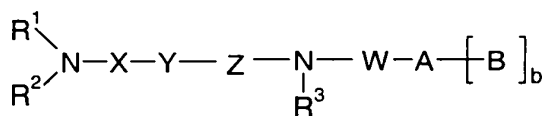
(72) Erfinder:

**Lehmann-Lintz, Thorsten, Dr., 88416
 Ochsenhausen, DE; Roth, Gerald Jürgen, Dr.,
 88400 Biberach, DE; Lustenberger, Philipp, Dr.,
 88447 Warthausen, DE; Stenkamp, Dirk, Dr., 88400
 Biberach, DE; Mueller, Stephan Georg, Dr., 88447
 Warthausen, DE; Rudolf, Klaus, Dr., 88447
 Warthausen, DE; Schindler, Marcus, Dr., 88400
 Biberach, DE; Thomas, Leo, Dr., 88400 Biberach,
 DE; Lotz, Ralf R. H., Dr., 88433 Schemmerhofen,
 DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue Amid-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der die Gruppen und Reste A, B, b, W, X, Y, Z, R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Amid. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Amid-Verbindungen, deren physiologisch verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten Obesitas begünstigt. Obesitas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend kommt hinzu, dass Obesitas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Obesitas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

[0003] Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung zwischen normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = Body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas leidend betrachtet.

Stand der Technik

[0004] Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Obesitas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obesitas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

[0005] Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

[0006] Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

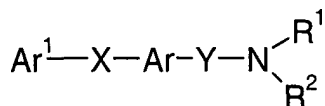
[0007] Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren über den G_{αs}-gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6]. Im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, konnte bei Nagern bisher kein zweiter Rezeptor nachgewiesen werden. Nach Verlust des MCH-1R besitzen knock out Mäuse weniger Fettmasse, einen erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH-MCH-1R Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit dem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

[0008] Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

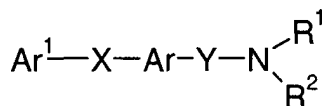
1. Qu, D., et al., A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. Nature, 1996. 380(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. Nature, 1998. 396(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melaninconcentrating hormone-1 receptor antagonist. Nat Med, 2002. 8(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity. Endocrinology, 2002. 143(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., T-226296: a novel, orally active and selective melaninconcentrating hormone receptor antagonist. Eur J Pharmacol, 2002. 438(3): p. 129-35.

[0009] In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R² mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

[0010] Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

[0011] In der EP 0 237 678 A1 werden Indolderivate zur Behandlung von Migräne beschrieben. In dem Beispiel 4 wird die Verbindung N-[4-[[[(Methylamino)sulphonyl]methyl]phenyl]-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-1-H-indole-5-propanamide oxalate genannt.

[0012] In der JP 2000086603 werden Propenamid-Derivate, die eine 2-Hydroxypropoxy-Gruppe aufweisen, in der Verwendung als 5-HT_{1A} Rezeptor Antagonisten beschrieben.

[0013] In der WO 99/29674 werden N-Imidazolyl- und N-Triazolylalkyl-phenyl-acetamid-Derivate als Inhibitoren des Retinoid Metabolismus beschrieben. Die Substanz N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]phenyl]-3-phenyl-2-propinamid wird als Verbindung mit der Nummer 198 genannt.

[0014] J. Krapcho et al. nennen in J. Med. Chem. (1969), 12(1), 164-6 mit dem Titel "Immunosuppressive activity of 2'-(3-dimethylaminopropylthio)cinnamanilide (cinanserin) and related compounds" unter anderem die Verbindung 2'-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-3-phenyl-propiolanilid.

[0015] In der WO 2001002344 werden Aminobenzoessäure-Derivate als VEGF Rezeptor Antagonisten beschrieben und unter anderem die Verbindung 2-(Methylthio)-5-[[3-[4-(octadecylamino)phenyl]-1-oxopropyl]amino]-benzoessäure genannt.

[0016] In der JP 04054118 werden 4-(Acylamino)phenole als 5-Lipoxygenase Inhibitoren vorgeschlagen und unter anderem die Verbindungen 4-Amino-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid sowie 4-(dimethylamino)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid genannt.

[0017] Die Herstellung von [[(Benzoxyzolyalkanoyl)amino]phenyl]alkanoaten und deren Eignung als Integrin Rezeptor Liganden werden in der WO 2000049005 beschrieben. Es wird u.a. die Verbindung β -methyl-4-[[3-[2-[(2-methylphenyl)amino]-6-benzoxazolyl]-1-oxopropylamino]-benzolpropansäure aufgeführt.

[0018] In der WO 2000005223 werden Benzoxazol-Derivate als Inhibitoren der Wechselwirkung zwischen VCAM-1 und/oder Fibronectin und dem Integrin Rezeptor VLA-4 beschrieben. Es wird u.a. die Verbindung 4-[3-[[1-Oxo-3-[2-(phenylamino)-6-benzoxazolyl]propyl]amino]phenoxy]-butansäure genannt.

[0019] Die Herstellung von Carbonsäure-Derivate als EDG-1 Rezeptor Agonisten werden in der WO 2002092068 beschrieben. Es werden u.a. 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoessäure sowie der entsprechende Methylester genannt.

Aufgabenstellung

[0020] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Amid-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

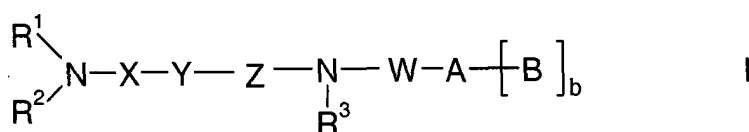
[0021] Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Amid-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

[0022] Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Obesitas und/oder Diabetes sowie von mit Obesitas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

[0023] Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I

Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R¹, R² unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R¹¹ substituierte C₁₋₈-Alkyl- oder C₃₋₇-Cy-

cloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})-$ oder $-N(CO-O-C_{1-4}\text{-Alkyl})-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$, $-C=N-O-R^{18}$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}$ - derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe $-C=N-O-R^{18}$ oder $-CO-$ nicht unmittelbar mit der Gruppe R^1R^2N- verbunden ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl, X eine Einfachbindung oder eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine $-CH_2$ -Gruppe, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N- unmittelbar verbunden ist, durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei nicht benachbarte $-CH_2$ -Gruppen, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N- unmittelbar verbunden sind, unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkylsubstituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

W bedeutet eine Einfachbindung, wobei

Z $-C=C-C(=O)-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-C(=O)-$ oder $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-C(=O)-$ bedeutet, oder

W bedeutet $-C(=O)-C=C-$, wobei

Z eine Einfachbindung bedeutet; und

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe Cy keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist;

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

b den Wert 0 oder 1,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe, eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom, eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische

Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,

– eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

R⁴ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, C₂₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkynyl,

R^{7a}, R^{7c} H, F, Cl, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,

R^{7b}, R^{7d} H, F, C₁₋₄-Alkyl, wobei R^{7b} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können;

R¹⁰ Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkoxy- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl-,

R¹¹ C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, Cyano, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,

R¹² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,

R¹⁴ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,

R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-,

R¹⁶ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₆-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-Amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-Amino-C₂₋₆-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,

R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonylamino-C₂₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl-carbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-

R¹⁸, R¹⁹ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,

R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,

R²¹ C₁₋₄-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, ω-Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-, ω-Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkylsulfonyl,

R²² Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Phenyl-carbonylamino, Phenyl-carbonylmethyl-amino, Hydroxyalkyl-aminocarbonyl, (4-Morpholinyl)-carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)-carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)-carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)-carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R¹⁰ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Ami-

no-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, wobei folgende Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1) bis (M14) nicht umfasst sind:

- (M1) N-[4-[[[(Methylamino)sulphonyl]methyl]phenyl]-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-1-H-indole-5-propanamid oxalat,
- (M2) 3-[2-[3-[3,6-dihydro-4-(2-naphthyl)-1(2H)-pyridinyl]-2-hydroxypropoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- (M3) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(1-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- (M4) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,
- (M5) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthalyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-phenyl-2-propenamid,
- (M6) N-(4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]phenyl)-3-phenyl-2-propinamid,
- (M7) 2'-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-3-phenyl-propiolanilid,
- (M8) 2-(Methylthio)-5-[[3-[4-(octadecylamino)phenyl]-1-oxopropyl]amino]-benzoesäure, einschließlich dem Trifluoracetatsalz,
- (M9) 4-Amino-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,
- (M10) 4-(dimethylamino)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,
- (M11) β-methyl-4-[[3-[2-[(2-methylphenyl)amino]-6-benzoxazolyl]-1-oxopropylamino]-benzolpropansäure,
- (M12) 4-[3-[[1-Oxo-3-[2-(phenylamino)-6-benzoxazolyl]-propyl]amino]phenoxy]-butansäure,
- (M13) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäure,
- (M14) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäuremethylester.

[0024] Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Diastereomeren, Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

[0025] Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

[0026] Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

[0027] Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0028] Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

[0029] Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Reduzierung des Körpergewichts und/oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

[0030] Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

[0031] Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit

MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

[0032] Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

[0033] Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislaufkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

[0034] Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

[0035] Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

[0036] Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

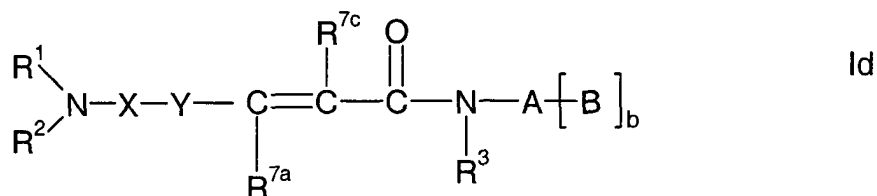
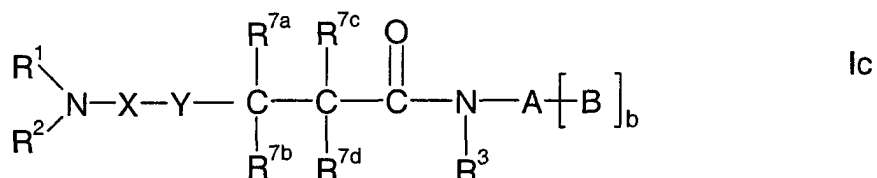
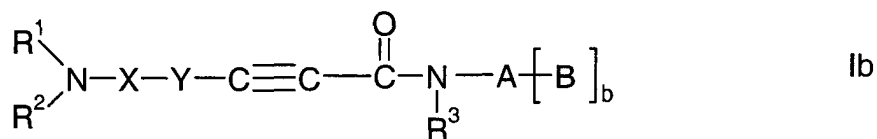
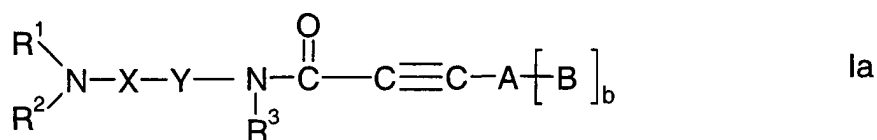
[0037] Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen und/oder den entsprechenden Salzen, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0038] Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R¹⁰ bis R²², sowie der Index b die zuvor angegebenen Bedeutungen.

[0039] Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

[0040] Bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung umfassen daher Verbindungen, die jeweils durch die nachfolgenden Formeln Ia, Ib, Ic und Id beschrieben werden können:



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , X, Y, A, B und b die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen, insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen besitzen.

[0041] Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} sind H oder Methyl, insbesondere H.

[0042] Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^3 sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-; insbesondere H oder C_{1-3} -Alkyl. Besonders bevorzugt bedeutet R^3 H oder Methyl, insbesondere H.

[0043] Sind R^1 und R^2 nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R^1 und R^2 unabhängig voneinander vorzugsweise eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2-$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$, $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})-$ oder $-N(CO-O-C_{1-4}\text{-Alkyl})-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann.

[0044] Bevorzugt bedeuten die Reste R^1 , R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -NC- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Carboxyl- C_{1-4} -alkyl-, Amino- C_{2-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl-N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl, Piperidinyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl, Piperidinyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- C_{1-3} -alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br oder CN substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3} -alkyl-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-Trifluormethoxy-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -alkylamino- C_{1-3} -alkyl- und Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

[0045] Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R^1 und/oder R^2 sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -al-

kyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl, wobei einer der Reste R¹ und R² auch H bedeuten kann.

[0046] Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R¹, R², ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

[0047] Bilden R¹ und R² eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C₃₋₇-Alkylen-Brücke, in der

- eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -CH=CH- ersetzt sein kann und/oder
- eine -CH₂-Gruppe, die vorzugsweise nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbart ist, durch -O-, -S-, -C(=N-O-R¹⁸)-, -CO-, -C(=CH₂)- oder -NR¹³-, besonders bevorzugt durch -O-, -S- oder -NR¹³-, derart ersetzt sein kann, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe -C=N-O-R¹⁸ oder -CO- nicht unmittelbar mit der Gruppe R¹R²N- verbunden ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt.

R¹³ bedeutet vorzugsweise H oder C₁₋₆-Alkyl.

[0048] Weiterhin bevorzugt bilden R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke, dass R¹R²N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, Piperidin-4-on, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O-C₁₋₄-alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von R¹ und R² ein- oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und/oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R¹ und R² angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann. Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind C₃₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₇-cycloalkyl-, insbesondere Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, sowie 1-C₁₋₄-Alkyl-aza-C₄₋₇-cycloalkyl-.

[0049] Die von R¹ und R² gebildete C₂₋₈-Alkylen-Brücke, in der wie angegeben -CH₂-Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein.

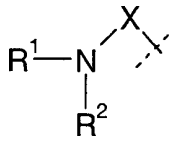
[0050] Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

[0051] Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₈-cycloalkyl-, Oxa-C₄₋₈-cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

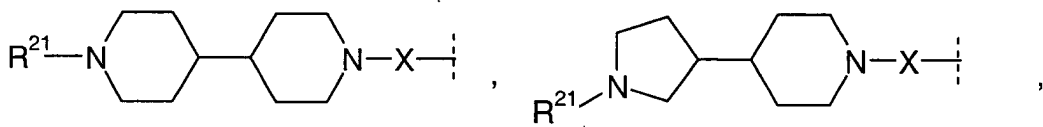
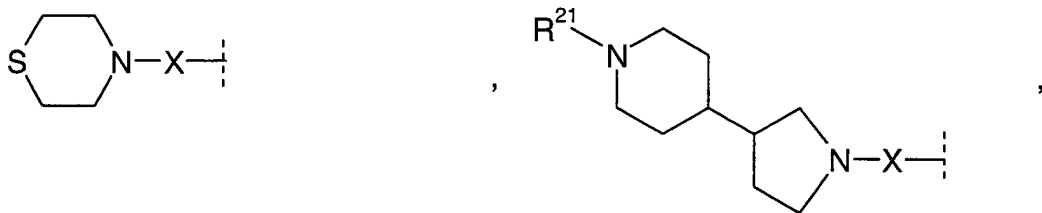
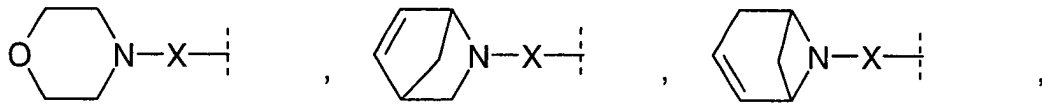
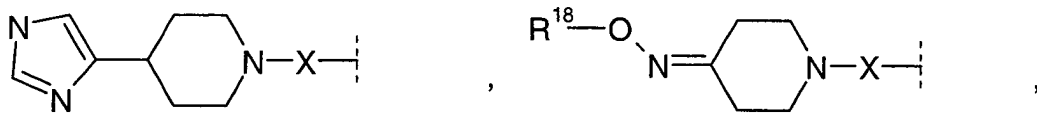
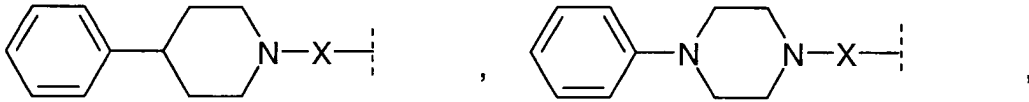
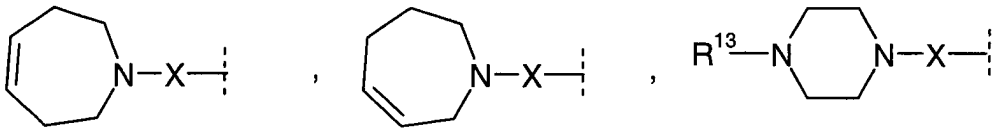
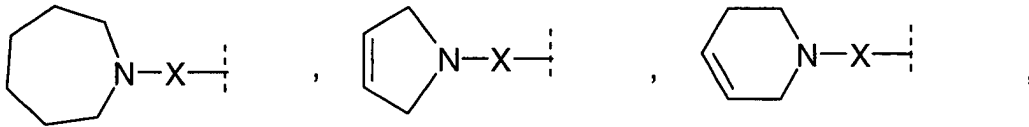
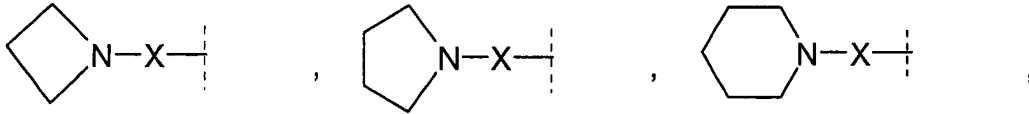
[0052] Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₄₋₇-Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

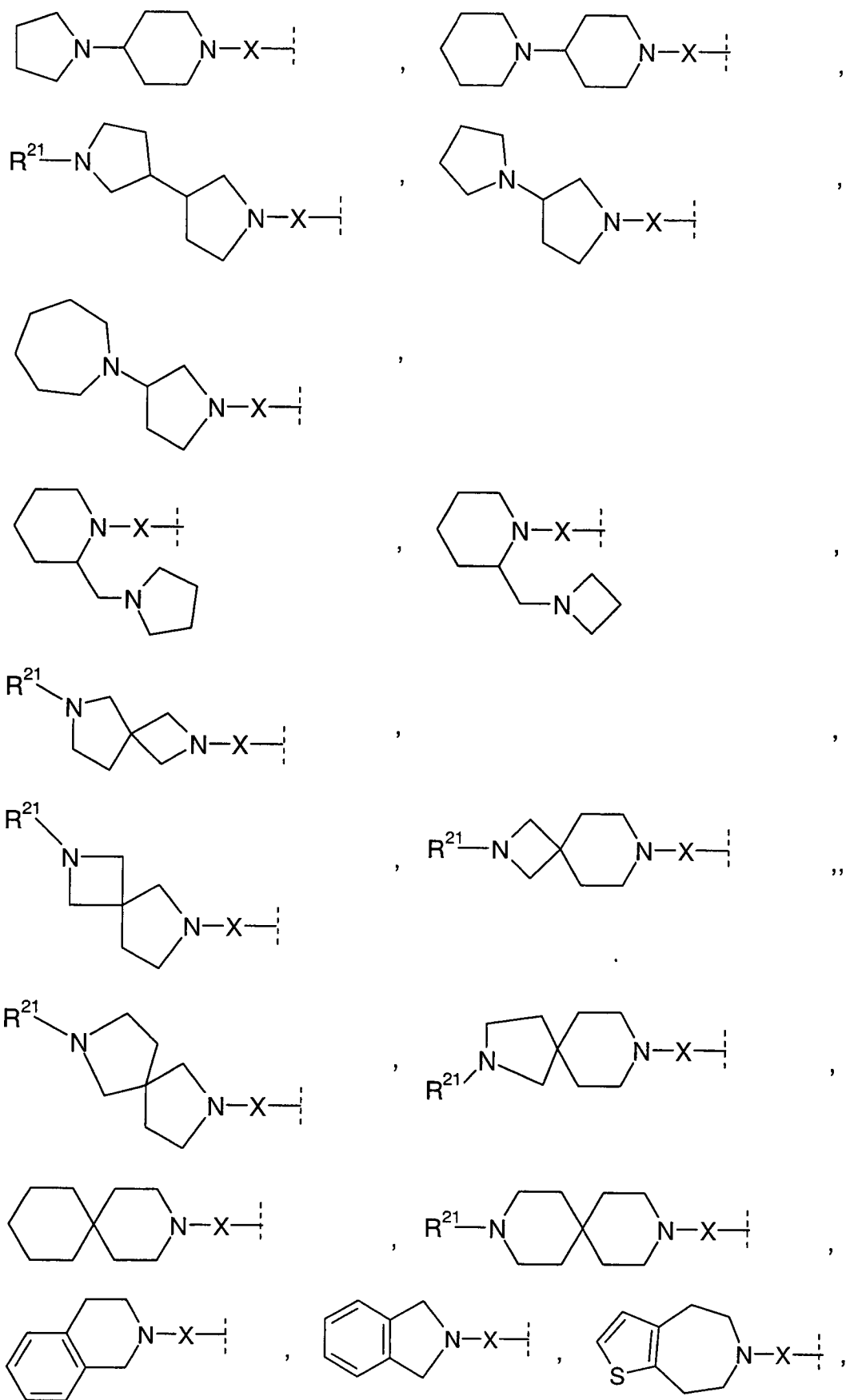
[0053] Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C₄₋₈-Cycloalkyl oder Aza-C₄₋₈-cycloalkyl.

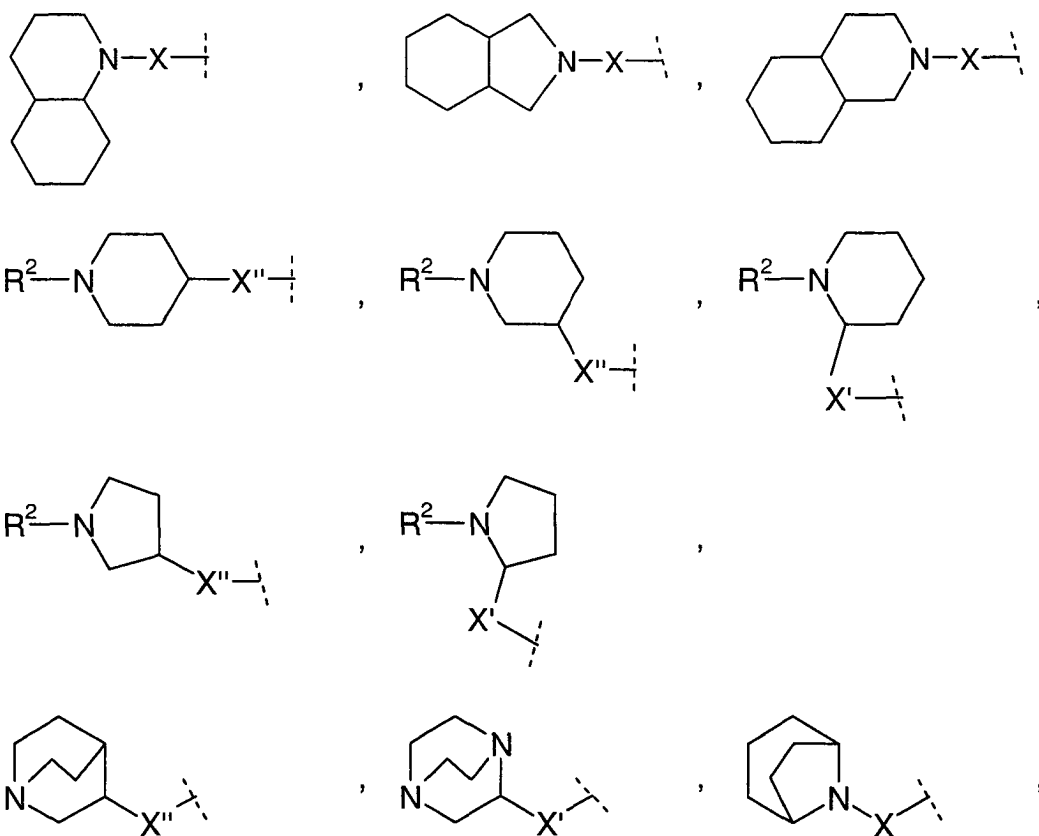
[0054] Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln







worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R¹R²N- gebildeten Heterocyclus durch R¹⁴ ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R¹R²N-gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C₁₋₃-Alkylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -C₁₋₃-Alkylen-O-, -C₁₋₃-Alkylen-NH- oder -C₁₋₃-Alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch -O-C₁₋₃-Alkylen-, -NH-C₁₋₃-Alkylen oder -N(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-Alkylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O- bedeutet,

wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und worin R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁸, R²⁰, R²¹ und X die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

[0055] In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R¹R²N sind folgende Definitionen des Substituenten R¹⁴ bevorzugt: C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Di(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-amino-.

[0056] Ganz besonders bevorzugten Bedeutungen des Substituenten R¹⁴ sind C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloal-

kyl-amino-C_{1,3}-alkyl-, N-(C_{3,7}-Cycloalkyl)-N-(C_{1,4}-alkyl)-amino-C_{1,3}-alkyl-, Di-(C_{1,4}-alkyl)-amino-C_{1,3}-alkyl-, Cyclo-C_{3,6}-alkylenimino-C_{1,3}-alkyl- und Aminocarbonyl.

[0057] In den genannten bevorzugten Bedeutungen von R¹⁴ können jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

[0058] Vorzugsweise bedeutet X eine C_{1,6}-Alkylen-Brücke, in der
 – eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
 – eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -CO- oder -NR⁴-, besonders bevorzugt durch -O-, -S- oder -NR⁴-, derart ersetzt sein kann, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei R⁴ mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann, wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1,4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R₁₀ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1,6}-Alkyl-, C_{2,6}-Alkenyl-, C_{2,6}-Alkynyl-, C_{3,7}-Cycloalkyl, C_{3,7}-Cycloalkyl-C_{1,3}-alkyl-, C_{4,7}-Cycloalkenyl und C_{4,7}-Cycloalkenyl-C_{1,3}-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems, insbesondere einer Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe, miteinander verbunden sein können.

[0059] Vorzugsweise ist in der Gruppe X eine unmittelbar mit der Gruppe R¹R²N-benachbarte -CH₂-Gruppe nicht durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴-ersetzt.

[0060] Sind in der Gruppe X ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- ersetzt, so sind diese Gruppen vorzugsweise durch eine Alkylenbrücke mit mindestens 2 C-Atomen von der Gruppe R¹R²N-beabstandet.

[0061] Sind in der Gruppe X zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- ersetzt, so sind diese Gruppen vorzugsweise durch eine Alkylenbrücke mit mindestens 2 C-Atomen voneinander getrennt.

[0062] Ist in der Gruppe X eine -CH₂-Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese -CH₂-Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

[0063] Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X'' keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X'' ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR¹R² oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome nicht miteinander benachbart sind.

[0064] Bevorzugt bedeutet X eine unverzweigte C_{1,4}-Alkylen-Brücke und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, C_{2,4}-Alkylenoxy oder C_{2,4}-Alkylen-NR⁴-,

wobei R⁴ mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann, wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1,6}-Alkyl-, C_{2,6}-Alkenyl-, C_{2,6}-Alkynyl-, C_{3,7}-Cycloalkyl, C_{3,7}-Cycloalkyl-C_{1,3}-alkyl-, C_{4,7}-Cycloalkenyl und C_{4,7}-Cycloalkenyl-C_{1,3}-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^1 , R^4 und R^{10} wie zuvor und nachstehend definiert sind.

[0065] Besonders bevorzugt bedeutet X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, auch $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann, wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei in X ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

[0066] Ganz besonders bevorzugt bedeutet X für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, die wie angegeben substituiert sein können.

[0067] Für den Fall, dass R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden ist, besitzt Y vorzugsweise die Bedeutung Phenyl und R^4 vorzugsweise die Bedeutung C_{2-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl. Hierbei bevorzugte heterocyclische Ringsysteme sind Indol, Dihydroindol, Chinolin, Dihydrochinolin, Tetrahydrochinolin und Benzoxazol.

[0068] Der Rest R^4 weist vorzugsweise nur dann die Bedeutung Vinyl auf, wenn R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden ist.

[0069] Die Gruppe X weist vorzugsweise keine Carbonyl-Gruppe auf.

[0070] Vorteilhafterweise weist die Gruppe X in der Bedeutung C_{2-4} -Alkylenoxy, insbesondere $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, keinen Hydroxy-Substituenten auf.

[0071] Ist in X, X' oder X" ein C-Atom substituiert, so sind bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe der C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und C_{1-4} -Alkoxy-Reste. Des weiteren können in X, X' oder X" ein C-Atom zweifach und/oder ein oder zwei C-Atome ein- oder zweifach substituiert sein, wobei bevorzugte Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, und zwei C_{1-4} -Alkyl- und/oder C_{2-4} -Alkenyl-Substituenten auch unter Ausbildung eines gesättigten oder einfach ungesättigten carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

[0072] Ganz besonders bevorzugte Substituenten eines oder zweier C-Atome in X, X' oder X" sind ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, wobei zwei Alkylsubstituenten an einem C-Atom auch unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

[0073] In den zuvor und nachfolgend aufgeführten Bedeutungen der Substituenten der Brücken X, X' und/oder X" sowie der Bedeutungen der Brücken X, X' und/oder X" selbst können jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

[0074] Bedeutet Y ein kondensiertes bicyclisches Ringsystem, so ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, insbesondere $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, die wie angegeben substituiert sein können.

[0075] Für den Fall, dass der Index b den Wert 1 besitzt, bedeutet X besonders bevorzugt $-\text{CH}_2-$, wobei X mit Y unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems wie angegeben miteinander verbunden sein kann und hierzu die $-\text{CH}_2$ -Brücke mit C_{2-3} -Alkyl substituiert ist. Die $-\text{CH}_2$ -Brücke kann ein oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-3} -Alkyl und C_{3-5} -Cycloalkyl aufweisen.

[0076] Für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, bedeutet X besonders bevorzugt $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, wobei die genannten Gruppen ein

oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-3} -Alkyl und C_{3-5} -Cycloalkyl aufweisen können.

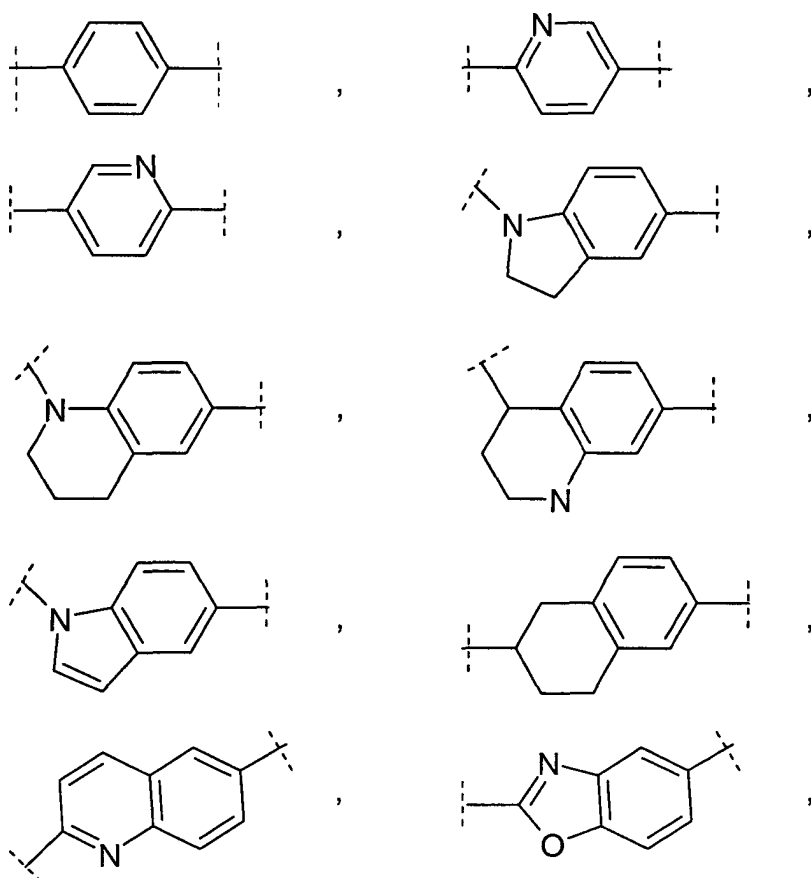
[0077] Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

[0078] Die Brücke X kann auch eine Einfachbindung bedeuten. Vorzugsweise kann die Brücke X nur dann eine Einfachbindung bedeuten, wenn die erfindungsgemäße Verbindung gemäß einer der Teilformeln Ia, Ib oder Id, insbesondere gemäß einer der Teilformeln Ia oder Ib, ganz besonders bevorzugt der Teilformel Ib, beschrieben werden kann.

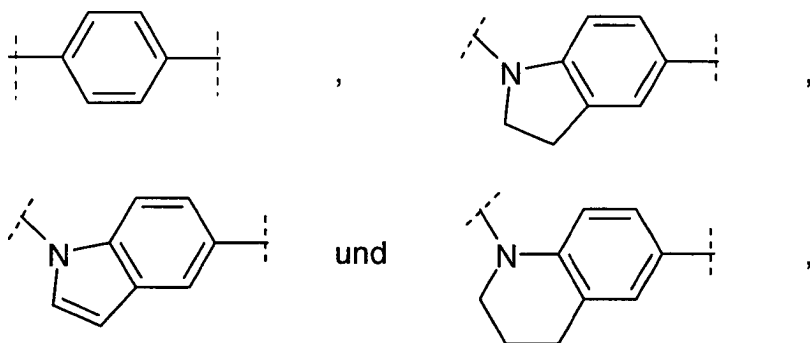
[0079] Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl oder Benzoxazolyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können. Hierbei kann R^1 mit Y und/oder X mit Y wie zuvor angegeben verbunden sein.

[0080] Falls die Gruppe Y die Bedeutung Phenyl oder Pyridinyl besitzt, sind die Brücken X und Z vorzugsweise in para-Stellung mit der Gruppe Y verbunden.

[0081] Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen

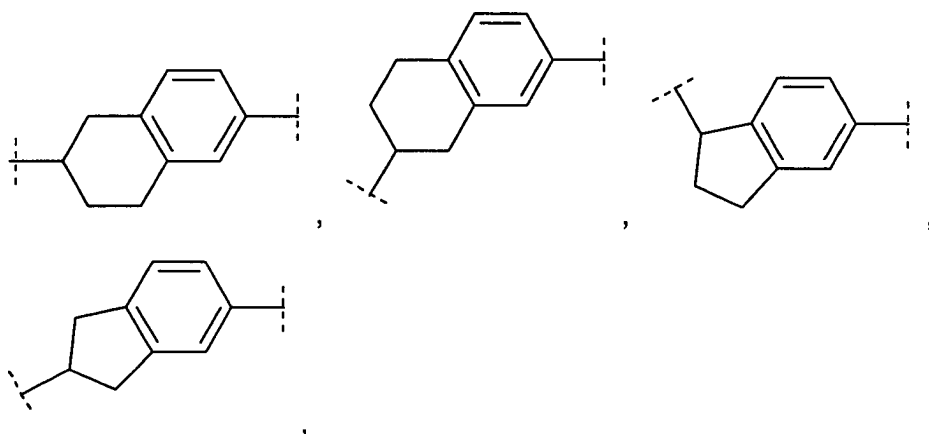


insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} substituiert sein können, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

[0082] Die Gruppe Y kann mit der Gruppe X unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein. Hierbei bevorzugte Bedeutungen der miteinander verbundenen Gruppen -X-Y- sind ausgewählt aus der Liste bestehend aus



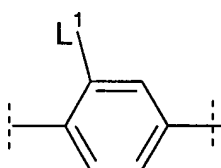
wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} substituiert sein können, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

[0083] Die Gruppe Y ist vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

[0084] Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-amino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, -CH=N-OH und -CH=N-O- C_{1-4} -alkyl.

[0085] Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, im Falle eines Phenylrings auch Nitro.

[0086] Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenylen der Teilformel



worin L^1 eine der zuvor für R^{20} angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , CN oder NO_2 , besitzt oder H bedeutet.

[0087] Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe A ist Aryl oder Heteroaryl.

[0088] Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe Cy keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist.

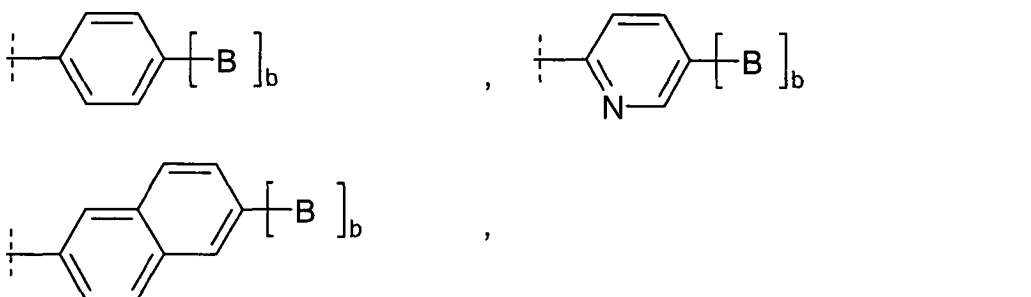
[0089] Vorzugsweise weist die Gruppe A keinen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino-, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino- C_{1-3} -alkyl und Phenylcarbonylamino- auf. Ferner nicht bevorzugte Substituenten sind Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkyl-aminocarbonyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkylaminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkyl-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl und Phenyl-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkyl.

[0090] Darüber hinaus weist die Gruppe A vorzugsweise keinen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Nitro und tert-Butyloxycarbonylamino jeweils in ortho-Stellung zur Brücke W auf.

[0091] Besitzt b den Wert 0, so ist die Gruppe A vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach substituiert.

[0092] Besitzt b den Wert 1, so ist die Gruppe A vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Besitzt b den Wert 1 und ist die Gruppe A einfach substituiert, so befindet sich der Substituent vorzugsweise in ortho Position bezogen auf die Gruppe W.

[0093] Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen

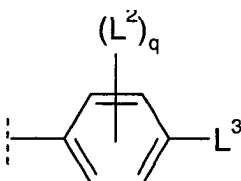


wobei die aufgeführten Gruppen wie angegeben mit R^{20} ein- oder mehrfach substituiert sein können, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe Cy keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist. Die angegebenen Bedeutungen der Gruppe A Phenyl und Pyridyl sind in dem Fall bevorzugt, dass b den Wert 1 besitzt.

[0094] Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, -CHO, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-, -CH=N-OH und -CH=N-O- C_{1-4} -alkyl.

[0095] Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-.

[0096] Für den Fall, dass b den Wert 0 besitzt, ist eine besonders bevorzugte Bedeutung der Gruppe A substituiertes Phenyl der Teilformel



worin

L^2 eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , CN oder NO_2 bedeutet,

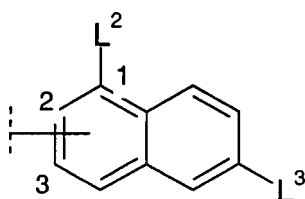
L^3 eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl-O-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxy, -COO- C_{1-4} -alkyl oder -COOH bedeutet,

q den Wert 0, 1 oder 2 besitzt.

mit der Maßgabe, dass die Phenyl- und Naphthyl-Gruppe lediglich maximal einfach mit Nitro substituiert sein kann.

[0097] Besonders bevorzugt ist A substituiertes Phenyl gemäß obiger Teilformel, in der q 1 oder 2 bedeutet und/oder mindestens ein Substituent L^2 zum Substituenten L^3 in meta-Stellung steht.

[0098] Weiterhin eine bevorzugte Teilformel für A, insbesondere für den Fall, dass b den Wert 0 besitzt, ist



wobei die Bindung zur Gruppe W über das C-Atom mit der Positionsnummer 2 oder 3 erfolgt.

[0099] Für den Fall, dass b den Wert 1 besitzt, ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe B Aryl oder Heteroaryl, das wie angegeben substituiert sein kann.

[0100] Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit R^{20} , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein.

[0101] Vorzugsweise ist die Gruppe B ein-, zwei- oder dreifach, insbesondere ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

[0102] Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-amino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

[0103] Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und Trifluormethoxy.

[0104] R^4 weist eine der für R^{17} , vorzugsweise eine der für R^{16} , angegebenen Bedeutungen auf.

[0105] Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^4 sind H, C_{1-6} -Alkyl und C_{3-6} -Alkenyl. Ist R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden, so sind besonders bevorzugte Bedeutungen von R^4 C_{2-6} -Alkyl und C_{2-6} -Alkenyl.

[0106] Ist R^{11} eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkyl-Gruppe, so sind die Bedeutungen -CH=CH₂, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂ sowie -C≡CH, -C≡C-CH₃ bevorzugt.

[0107] Der Substituent R^{20} weist vorzugsweise keines der folgenden Strukturelemente auf:

- CO-Aryl oder -CO-Heteroaryl, insbesondere -CO-Phenyl, wobei Heteroaryl, Aryl und Phenyl substituiert sein können,
- C(=NH)-NH-, wobei die N-Atome substituiert sein können und/oder
- NH-CO-NH-, wobei die H-Atome substituiert sein können.

[0108] Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkoxy, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach

mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R²⁰ F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

[0109] Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R²¹ sind C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl, -SO₂-N(C₁₋₃-alkyl)₂ und Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

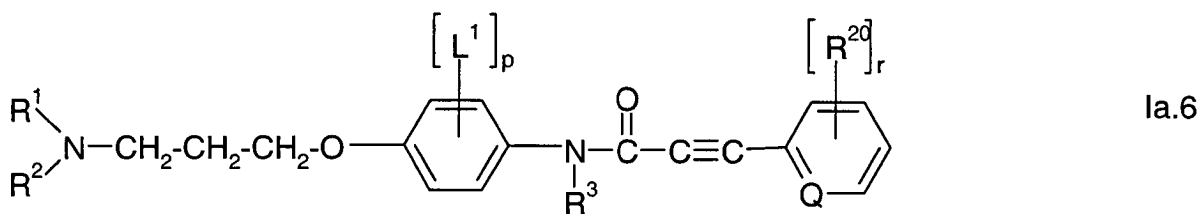
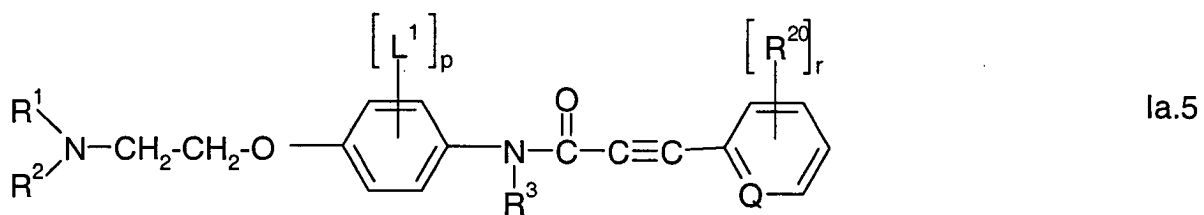
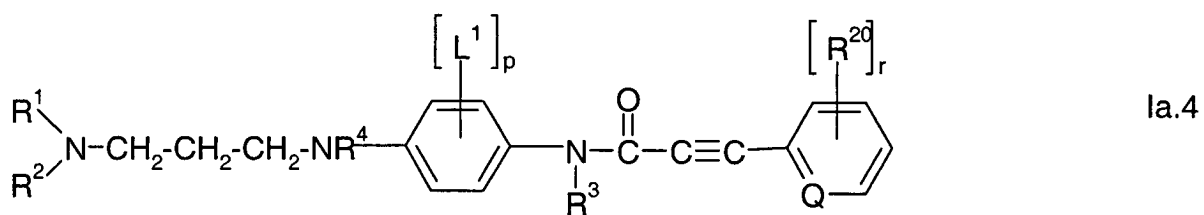
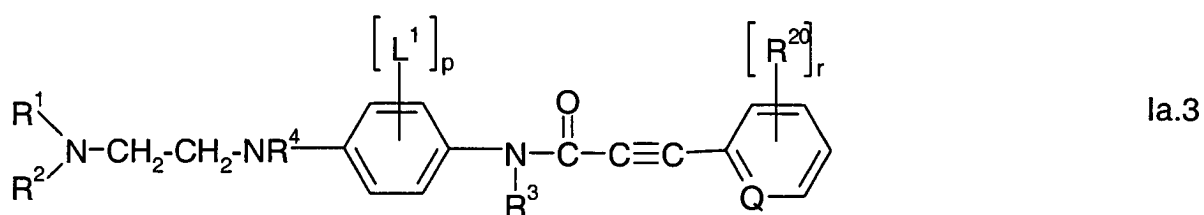
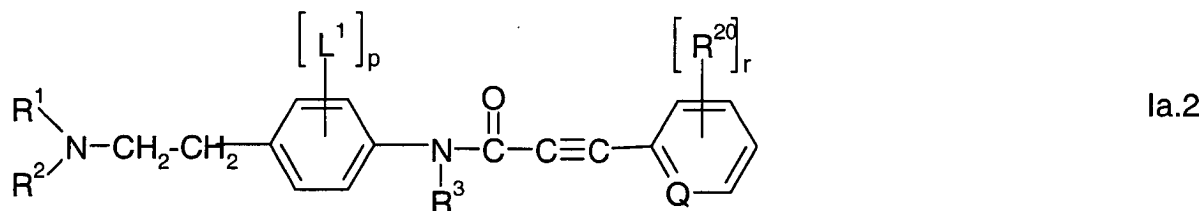
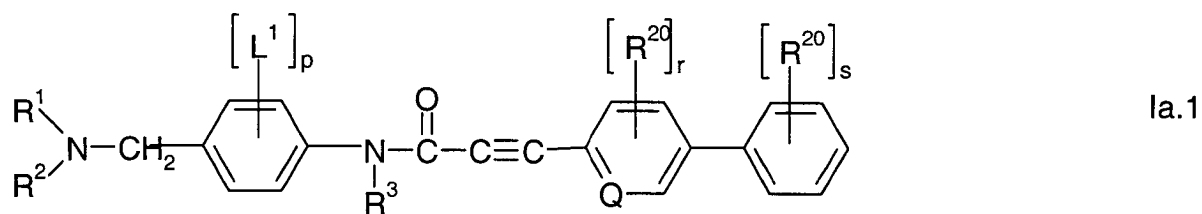
[0110] Cy bedeutet vorzugsweise eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, insbesondere eine C₅₋₇-Cycloalkyl-Gruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können.

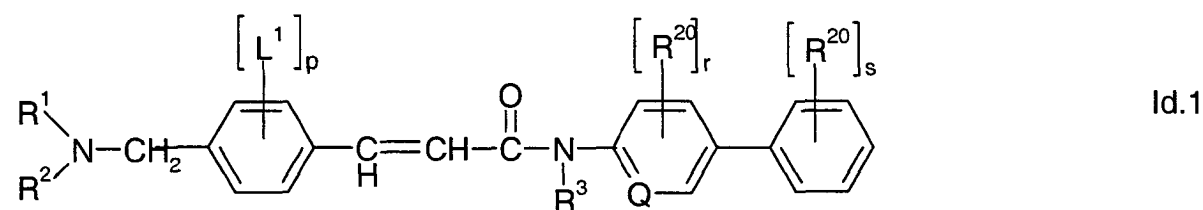
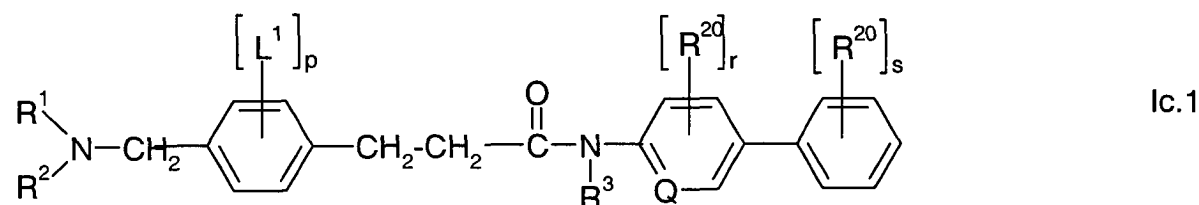
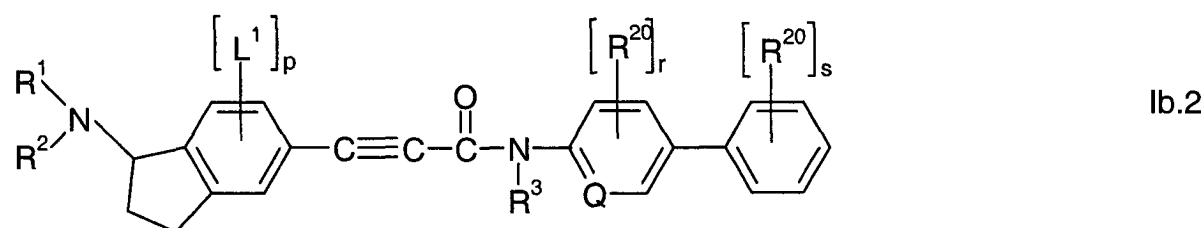
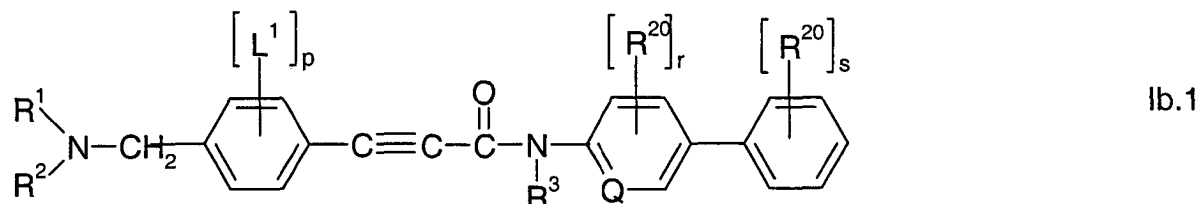
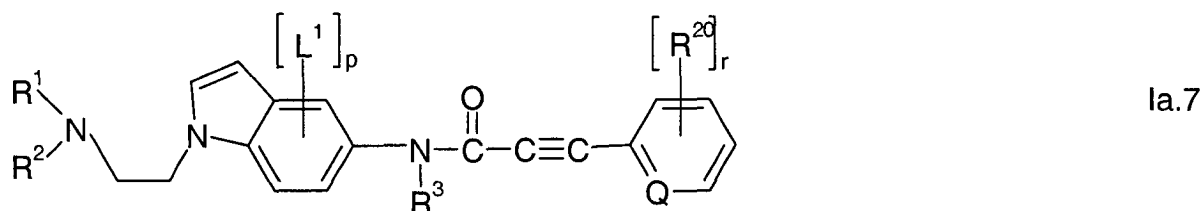
[0111] Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

[0112] Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen Y Phenyl, 1H-Indolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin gemäß der vorstehend als bevorzugt beschriebenen Bedeutung, insbesondere mit L¹ substituiertes Phenyl gemäß zuvor angegebener Teilformel und/oder A mit L² und L³ substituiertes Phenyl gemäß der zuvor angegebener Teilformel bedeutet.

[0113] Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, B, b, X, Y, Z, R¹, R², R³ und W unabhängig voneinander eine oder mehrere der vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

[0114] Bevorzugte Gruppen von Verbindungen gemäß dieser Erfindung lassen sich durch folgende Formeln beschreiben





wobei die in den Formeln Ia.1 bis Ia.7, Ib.1, Ic.1 und Id.1 enthaltenen Brücken X in den Bedeutungen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ein oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-3} -Alkyl und C_{3-5} -Cycloalkyl aufweisen können,

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^{20} die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und mehrfach vorkommende Substituenten die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können und R^3 vorzugsweise H oder Methyl bedeutet,

Q CH oder N bedeutet, wobei CH durch R^{20} substituiert sein kann,

L^1 vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro bedeutet,

p den Wert 0 oder 1 besitzt,

R^{20} jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, $-\text{CHO}$, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ und $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -alkyl bedeutet, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Grup-

pe Cy keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist; besonders bevorzugt ist R²⁰ ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₂₋₄-Alkyl, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- und ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-; r, s jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 besitzen, vorzugsweise mindestens ein Index r oder s nicht den Wert 0 bedeutet, und wobei die Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1) bis (M14) nicht umfasst sind.

[0115] Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

[0116] Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

[0117] Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

[0118] Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), 1-Methyl-ethylen (-CH(CH₃)-CH₂-), 1,1-Dimethyl-ethylen (-C(CH₃)₂-CH₂-), n-Prop-1,3-ylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1-Methylprop-1,3-ylen (-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-), 2-Methylprop-1,3-ylen (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

[0119] Der Begriff C_{2-n}-Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-Hexenyl etc..

[0120] Der Begriff C_{2-n}-Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C≡C-Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

[0121] Der Begriff C_{1-n}-Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

[0122] Der Begriff C_{1-n}-Alkylthio bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

[0123] Der Begriff C_{1-n}-Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n}-Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n}-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

[0124] Der Begriff C_{3-n}-Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbornyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

[0125] Der Begriff C_{5-n}-Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononyl, etc..

[0126] Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0127] Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

[0128] Der Begriff Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 7 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

[0129] Der Begriff Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

[0130] Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinoziliny, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

[0131] Begriffe, wie Aryl- C_{1-n} -alkyl, Heteroaryl- C_{1-n} -alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n} -Alkyl, wie oben definiert, das mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

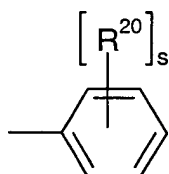
[0132] Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen.

[0133] Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

[0134] Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

[0135] Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.

[0136] So kann in dem Beispiel



der Substituent R^{20} im Falls = 1 an jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Falls = 2 können unterschiedlich voneinander ausgewählte Substituenten R^{20} an unterschiedliche, freie Positionen des Phenylrings gebunden sein.

[0137] Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe, R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder ReCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen, wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

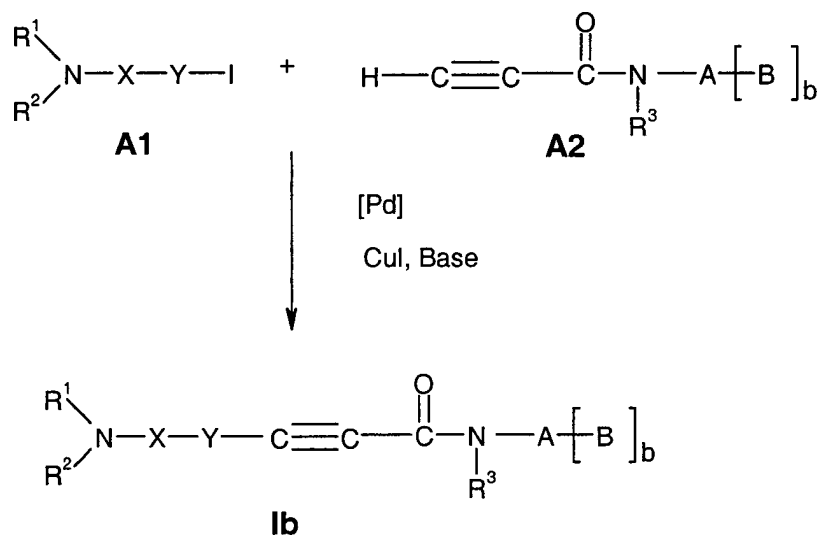
[0138] Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfanyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfanyl und Trifluormethylsulfonyl.

[0139] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

[0140] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen in analoger Anwendung zu den nachfolgend näher erläuterten Herstellungsverfahren erhalten, die ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung darstellen. Nachfolgend verwendete Abkürzungen sind in der Einleitung zum experimentellen Teil definiert oder dem Fachmann als solche geläufig.

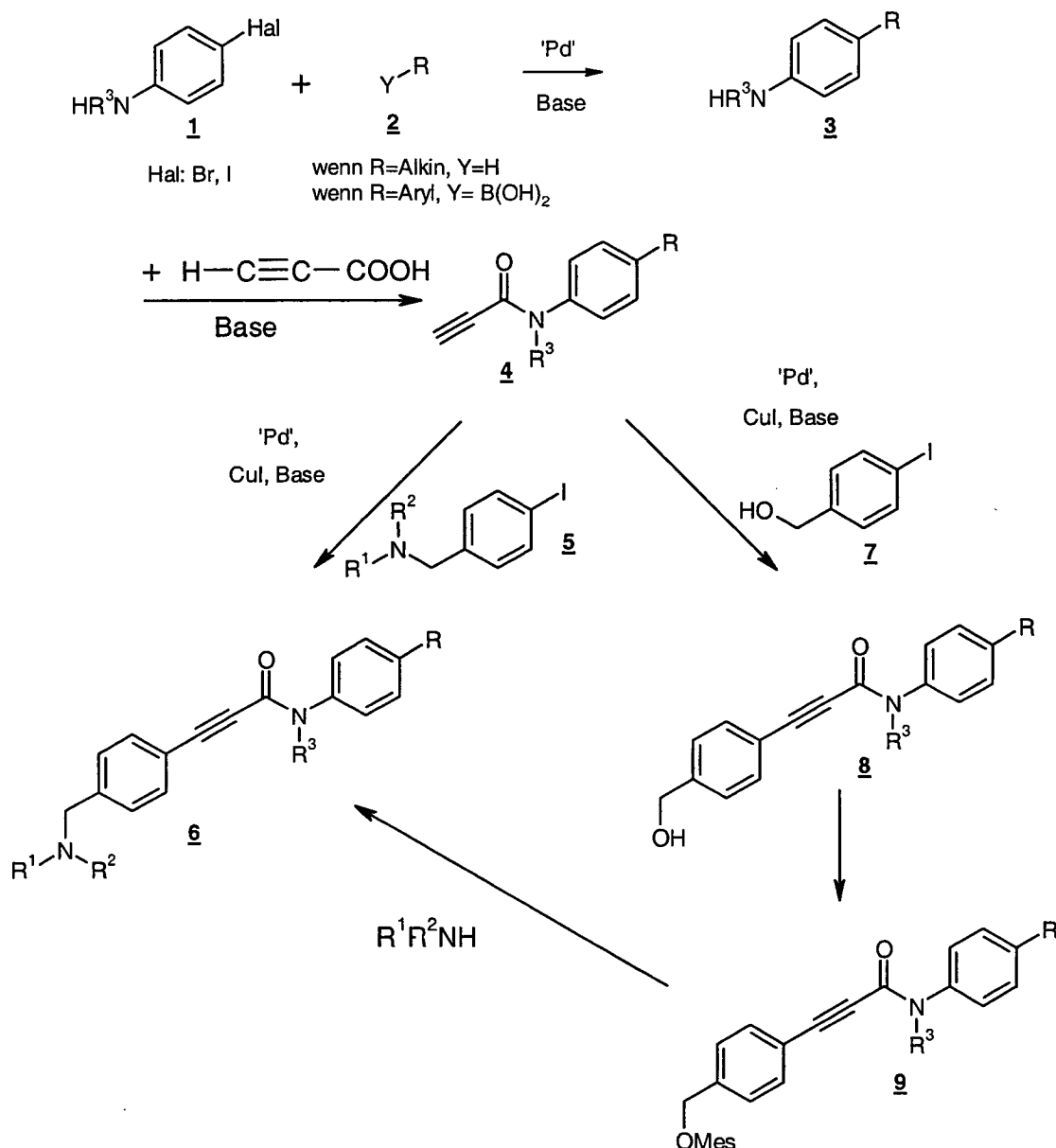
[0141] Enthalten nachfolgend aufgeführte Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte Reste R¹, R², R³, X, Y, Z, A oder B mit Aminfunktionen, so werden diese vorzugsweise in geschützter Form, beispielsweise mit einer Boc-, Fmoc- oder Cbz-Schutzgruppe, eingesetzt und am Ende der Reaktionen nach Standardmethoden freigesetzt.

Schema 1:



[0142] Um eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib zu erhalten, setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel A1 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A2 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung in Gegenwart eines Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden und Kupferiodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, Acetonitril oder THF oder Lösungsmittelgemisch unter Verwendung einer Aminbase wie zum Beispiel Triethylamin oder anorganischen Base wie Cäsiumcarbonat bei Temperaturen zwischen -20°C und 200°C um.

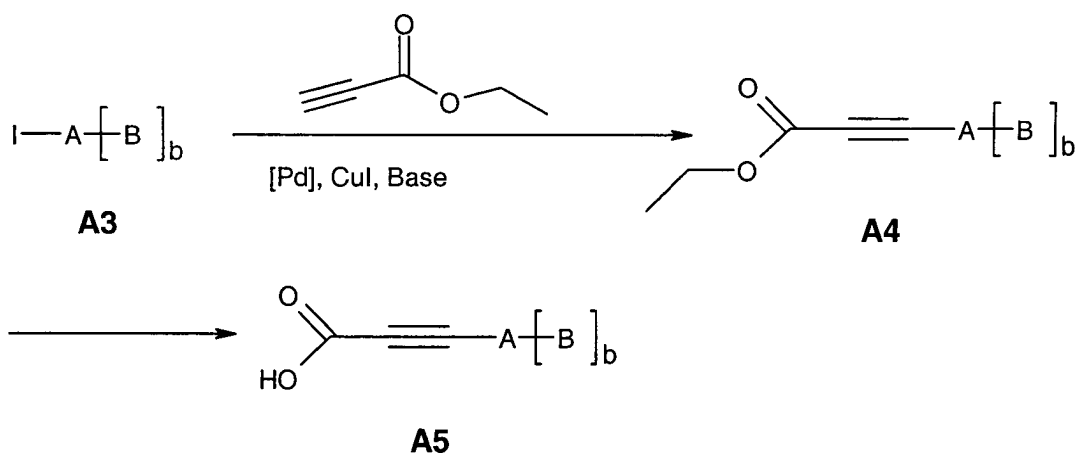
Schema 2:



[0143] Um Verbindungen der Formel 6 zu erhalten, wird ein Anilinderivat der Formel 1 mit einer Verbindung der Formel 2 umgesetzt. Handelt es sich bei der Verbindung 2 um ein Arylboronsäurederivat, so erfolgt die Umsetzung zur Verbindung 3 in Gegenwart eines Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch aus beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, THF oder Wasser unter Verwendung einer Base wie zum Beispiel Triethylamin oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200 °C. Anstelle der Arylboronsäurederivate können auch metallorganische Arylverbindungen wie zum Beispiel Zinn- oder Zinkverbindungen verwendet werden. Handelt es sich bei der Verbindung 2 um ein Alkinderivat, so erfolgt die Umsetzung zur Verbindung 3 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung in Gegenwart eines Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden und Kupferiodid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch aus beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, Acetonitril oder THF unter Verwendung einer Base wie zum Beispiel Triethylamin bei Temperaturen zwischen -20 °C und 200 °C. Eine Verbindung der Formel 4 erhält man durch Reaktion einer Verbindung der Formel 3 mit Propioncarbonsäure in Gegenwart einer Base und von Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel CDI, TBTU oder DCC. Anstelle der Propioncarbonsäure kann auch Propioncarbonsäurechlorid verwendet werden. Verbindungen der Formel 4 können zu Verbindungen der Formel 6 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung wie vorstehend beschrieben umgesetzt werden. Alternativ kann eine Verbindung der Formel 4 im Sinne einer Sonogashira-Kupplung wie beschrieben mit Verbindung 7 zur Reaktion gebracht werden. Die daraus resultierende Verbindung der Formel 8 wird in das Sulfonsäurederivat 9 durch Reaktion mit Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 50 °C umgewandelt. Für die Umsetzung zu einer Verbindung der Formel 6 ist es denkbar anstelle des

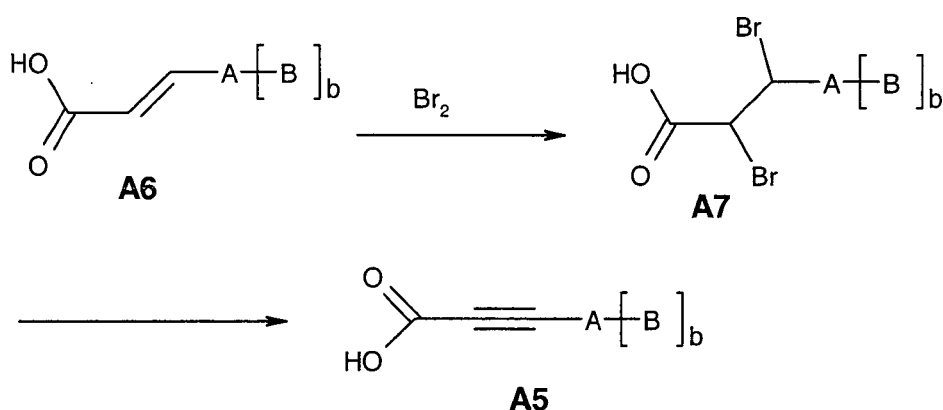
Mesylates 9 ein analoges Tosylat oder eine entsprechende Halogenverbindung einzusetzen. Eine Verbindung der Formel 9 wird mit dem entsprechenden Amin in einem Lösungsmittel wie beispielsweise THF bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 150 °C zur Reaktion gebracht, wobei eine Verbindung der Formel 6 entsteht.

Schema 3a:



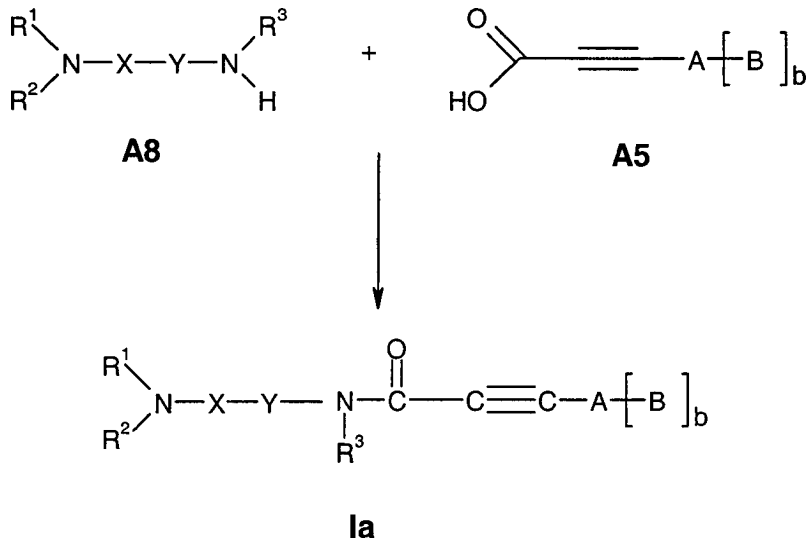
[0144] Um eine Verbindung der allgemeinen Formel A4 zu erhalten, setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel A3 mit einem Ester der Propinsäure, vorzugsweise mit Propinsäureethylester, im Sinne einer Sonogashira-Kupplung in Gegenwart eines Katalysators wie zum Beispiel Palladium mit oder ohne Liganden und Kupferiodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dioxan, DMF, Toluol, Acetonitril oder THF oder Lösungsmittelgemisch unter Verwendung einer Aminbase wie zum Beispiel Triethylamin oder anorganischen Base wie Cäsiumcarbonat bei Temperaturen zwischen -20 °C und 200 °C um. Die Verbindung der allgemeinen Formel A4 wird im Zuge einer Esterspaltung in eine Verbindung der allgemeinen Formel A5 überführt. Die Esterspaltung kann in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder THF mit oder ohne Zusatz von Wasser in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C erfolgen. Eine Esterspaltung ist auch in einem organischen Lösungsmittel wie THF oder Dioxan in Gegenwart von Säure, beispielsweise wässriger Salzsäure oder Schwefelsäure möglich.

Schema 3b:



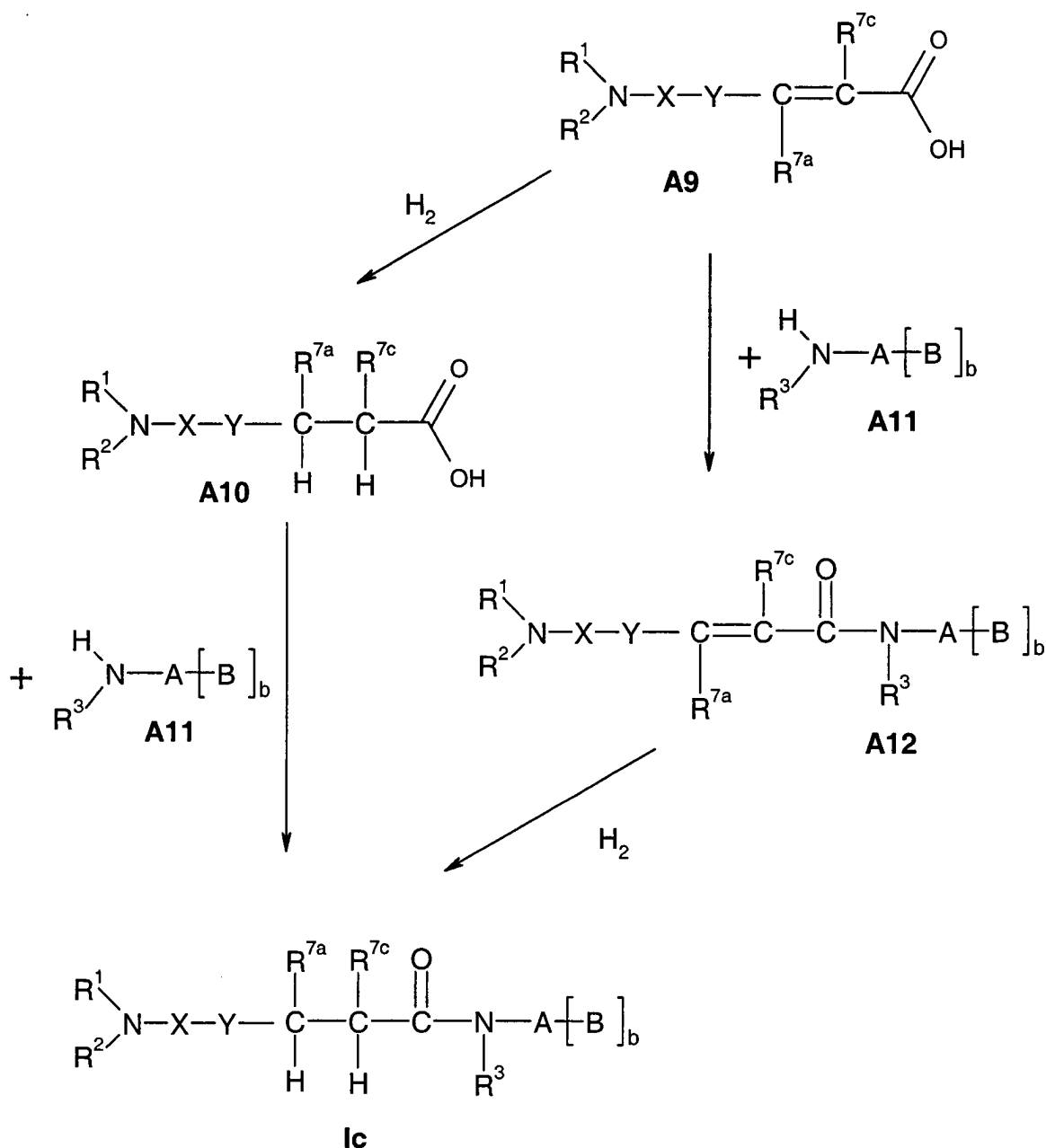
[0145] Eine Verbindung der allgemeinen Formel A5 kann auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel A7 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dioxan, Ethanol oder THF mit oder ohne Zusatz von Wasser mit einer Base wie Kaliumtertiärbutylat, Natriumhydroxid oder Natriumethylat bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C umsetzt. Es ist aber auch möglich, für diese Umsetzung eine Verbindung der allgemeinen Formel A7 mit Pyridin oder Chinolin bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C zur Reaktion zu bringen. Eine Verbindung der allgemeinen Formel A7 erhält man durch Bromierung einer Verbindung der allgemeinen Formel A6 in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen zwischen -20 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur.

Schema 3c:



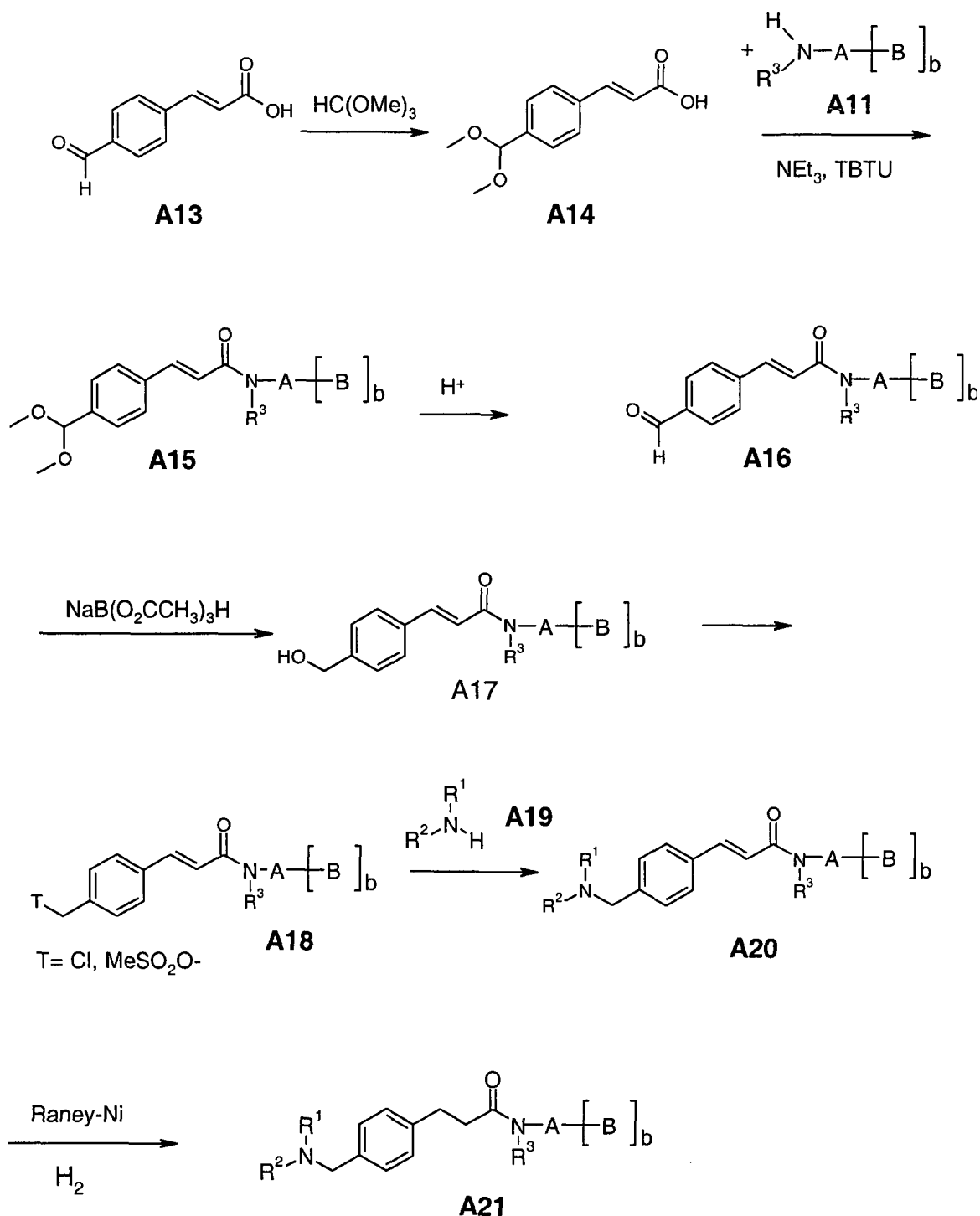
[0146] Eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia erhält man durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel A8 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A5 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise DMF, THF, Dioxan, Acetonitril oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triethylamin und von Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel CDI, TBTU oder DCC. Anstelle der Verbindung A5 kann auch das Carbonsäurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid der Verbindung A5 verwendet werden

Schema 4:



[0147] Eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic erhält man vorteilhaft durch Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel A12 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Palladium oder Platin bei Temperaturen zwischen 0 °C und 150 °C. Die Umsetzung der Verbindung A12 zur Verbindung Ic kann aber auch in Gegenwart anderer wasserstoffübertragender Reagenzien erfolgen. Eine Verbindung der allgemeinen Formel A12 erhält man durch Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel A9 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A11 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise DMF, THF, Dioxan, Acetonitril oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triethylamin und von Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel CDI, TBTU oder DCC. Anstelle der Verbindung A9 kann auch das Carbonsäurechlorid der Verbindung A9 verwendet werden. Verbindung Ic kann auch erhalten werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel A10 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A11 unter Bedingungen zur Reaktion bringt, wie vorstehend für die Umsetzung von A9 und A11 zu A12 beschrieben. Die Verbindung der allgemeinen Formel A10 kann durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel A9 analog der Umsetzung von A12 zu Ic erhalten werden.

Schema 5:



[0148] Eine Verbindung der allgemeinen Formel A21 kann wie folgt erhalten werden. Das Zimtsäurederivat A13 wird durch Reaktion mit Ameisensäureorthomethylester mit oder ohne organischem Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200 °C in das geschützte Zimtsäurederivat A14 überführt. Dieses wird im Zuge einer Amidknüpfung mit dem Amin der allgemeinen Formel A11 in Gegenwart von TBTU und Triethylamin in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise DMF oder THF bei einer Temperatur zwischen 0 °C und Raumtemperatur zur Reaktion gebracht, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel A15 entsteht. Durch Einwirkung von Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure auf Verbindung A15 in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan, Chloroform und Wasser oder Kombinationen derselben bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel A16. Reduktion von Verbindung A16 durch Einwirkung eines Hydridüberträgers wie Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumborhydrid in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise THF in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C liefert eine

Verbindung der allgemeine Formel A17. Umsetzung von A17 mit Methansulfonsäurechlorid in einem organischen Solvens wie Dichlormethan in Gegenwart einer Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel A18. Zur Überführung von A17 in A18 kann auch die Reaktion von A17 mit Thionylchlorid verwendet werden. Verbindung A20 erhält man durch Umsetzung von A18 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel A19 in einem organischen Solvens wie DMF, Acetonitril oder THF bei Temperaturen von 0 °C und 100 °C. Eine Verbindung der allgemeinen Formel A21 erhält man durch Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel A20 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel, Palladium oder Platin bei Temperaturen zwischen 0 °C und 150 °C. Die Umsetzung der Verbindung A20 zur Verbindung A21 kann aber auch in Gegenwart anderer wasserstoffübertragender Reagenzien erfolgen.

[0149] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.

[0150] Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

[0151] Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

[0152] Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

[0153] Jeweils nur das (R)- oder (S)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomere Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)- bzw. (S)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

[0154] Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

[0155] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antago-

nistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

[0156] Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

[0157] Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

[0158] Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Obesitas umfasst vorallem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas, symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärer Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

[0159] Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

[0160] Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

[0161] Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Obesitas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

[0162] Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

[0163] Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

[0164] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

[0165] Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Oblaten, Pul-

ver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

[0166] Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

[0167] Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

[0168] Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

[0169] Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

[0170] Insulin Sensibilisatoren umfassen Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

[0171] Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycocypramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimpiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

[0172] Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

[0173] Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus *Escherichia coli* oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

[0174] Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

[0175] α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emigliate.

[0176] β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

[0177] Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlinide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

[0178] Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren.

- [0179] Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.
- [0180] Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.
- [0181] Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.
- [0182] Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).
- [0183] Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.
- [0184] Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.
- [0185] Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.
- [0186] Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas umfassen Lipstatin.
- [0187] Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukogon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine.
- [0188] Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.
- [0189] Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).
- [0190] Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.
- [0191] Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.
- [0192] Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.
- [0193] Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.
- [0194] HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.
- [0195] Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.
- [0196] Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.

[0197] Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

[0198] Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

[0199] Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

[0200] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Obesitas, Bulimie, Diabetes und/oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen.

[0201] Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = Body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

[0202] Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E.

[0203] Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃ beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 my) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen: Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) – C18; 3.5 µm; 4.6 × 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL/min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A und B)
Symmetry 300 (Waters), 3.5 µm; 4.6 × 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL/min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methode C)

Methode A:	Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min
Methode B:	Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01
Methode C:	Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01

[0204] Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) – C18; 3.5 µm; 30 × 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL/min; Detektion bei 254 nm.

[0205] Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

[0206] Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

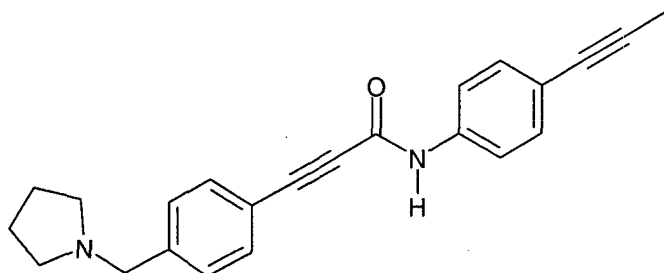
[0207] Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

[0208] Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

abs.	absolutiert
Boc	tert-Butoxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	N,N'-Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol)
DMF	N,N-Dimethylformamid
Ether	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
halbkonz.	halbkonzentriert
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
Hünigbase	N-Ethyl-diisopropylamin
HV	Hochvakuum
i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
MeOH	Methanol
MTBE	Methyl-tert-butylether
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
org.	organisch
Ph	Phenyl
RT	Raumtemperatur
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
TEBAC	Triethylbenzylammoniumchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
→*	kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

Beispiel 1.1:

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid



1.1.a. 4-Prop-1-ynyl-phenylamin

[0209] 5,47 g (25 mmol) 4-Iodanilin, 0,878 g (1,25 mmol) Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid, 0,47 g (2,5 mmol) Kupfer(I)iodid und 20 ml Piperidin werden in eine Druckkammer gegeben. Anschließend werden 6,1 bar gasförmiges Propin in die Druckkammer eingeleitet, wobei die Temperatur auf 39°C ansteigt. Daher wird mit Wasser gekühlt. Man lässt zwei Stunden bei Raumtemperatur rühren und extrahiert die Reaktionsmischung anschließend mit Essigsäureethylester und Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester=4:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,1 g (64 % d. Theorie)

C_9H_9N (M= 131,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 132 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 132

1.1.b. Propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

[0210] Zu einer Lösung von 375 mg (5,35 mmol) Propinsäure in 10 ml Dichlormethan werden bei 0°C 1,2 g (5,86 mmol) DCC gegeben und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 0,7 g (5,35 mmol) 4-Prop-1-ynyl-phenylamin, gelöst in Dichlormethan, langsam zugetropft und zwei Stunden bei weiterhin 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird danach über Celite filtriert und das Filtrat eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol= 40:1).

Ausbeute: 0,7 g (71,4 % d. Theorie)

$C_{12}H_9NO$ (M= 183,21)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 184 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 184

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Essigsäure 20:1)

1.1.c. 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin

[0211] Eine Lösung aus 5 g (16,83 mmol) 4-Iod-benzylbromid, 1,41 ml (17 mmol) Pyrrolidin und 4,8 ml (34,43 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan werden 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 4 g (82,7 % d. Theorie)

$C_{11}H_{14}IN$ (M= 287,14)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 288 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 288

1.1.d. 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

[0212] 10 ml Acetonitril werden entgast und mit 0,35 ml (2 mmol) Ethyldiisopropylamin und 0,2 g (0,69 mmol) 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin versetzt. Anschliessend wird nochmals entgast und es werden nacheinander 13 mg Kupfer(I)iodid, 34 mg Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium und 137 mg (0,75 mmol) Propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit 60 mg Propinsäure-(4-prop-1-ynylphenyl)-amid versetzt. Nach 24 Stunden wird der Ansatz eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 30:1:0,1 bis 20:1:0,1)

Ausbeute: 24 mg (10 % d. Theorie)

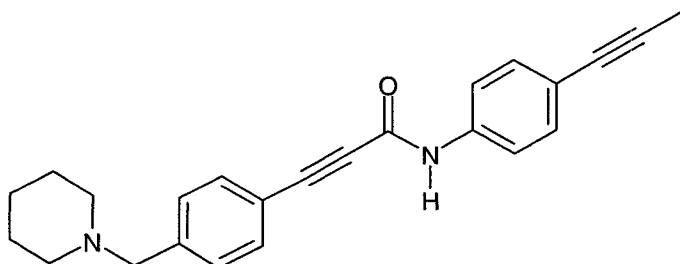
$C_{23}H_{22}N_2O$ (M= 342,44)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 343 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 343

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.2:

3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid



1.2.a. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

[0213] 40 ml THF werden entgast, mit 2,62 g (8,03 mmol) Cäsiumcarbonat und 4-Iodbenzylalkohol versetzt und nochmals entgast. Zu dieser Reaktionsmischung werden nacheinander 138 mg (0,12 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, 53 mg (0,28 mmol) Kupfer(I)iodid und 0,7 g (3,2 mmol) Propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid gegeben. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung im Anschluss eingeeengt. Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol= 60:1).

Ausbeute: 0,5 g (57,8 % d. Theorie)

$C_{19}H_{15}NO_2$ (M=289,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 290 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 290

R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol =50:1)

1.2.b. Methansulfonsäure-4-[(4-prop-1-ynyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-benzylester

[0214] Zu einer Lösung von 0,5 g (1,72 mmol) 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propynoic acid (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid und 0,49 ml (3,6 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0,14 ml (1,8 mmol) Methansulfonsäurechlorid langsam zugetropft und die Reaktionsmischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dreimal mit Wasser extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether gerührt.

Ausbeute: 0,48 g (75,6 % d. Theorie)

$C_{20}H_{17}NO_4S$ (M= 367,42)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 368 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 368

R_F-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

1.2.c. 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

[0215] Eine Reaktionsmischung aus 0,5 mg (0,13 mmol) Methansulfonsäure-4-[(4-prop-1-ynyl-phenylcarbamoyl)-ethynyl]-benzylester, 0,028 ml (0,28 mmol) Piperidin in 5 ml THF wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol= 25:1 bis 15:1).

Ausbeute: 13 mg (26,8 % d. Theorie)

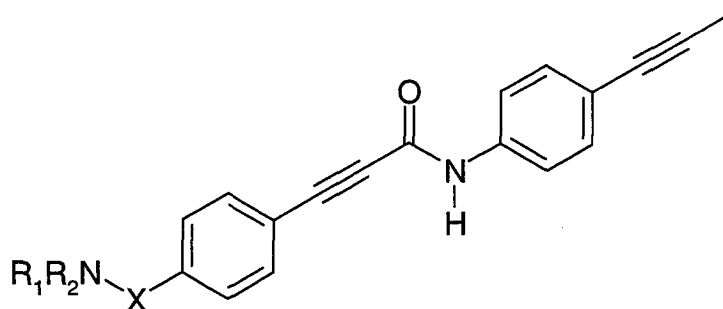
Schmelzpunkt: 180-181 °C

$C_{24}H_{24}N_2O$ (M= 356,47)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 357 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 357

R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

[0216] Analog Beispiel 1.2.c wurden folgende Verbindungen hergestellt:

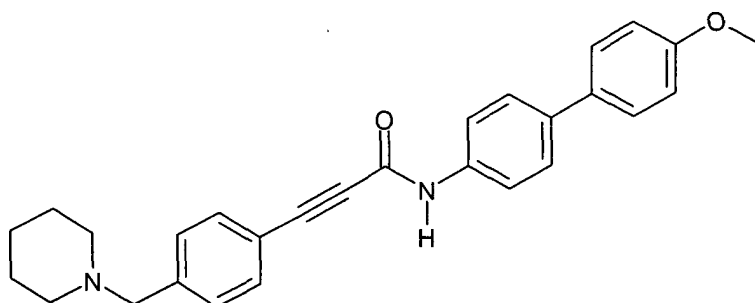


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.3		1.2.b	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O	371 [M+H] ⁺	158-159	0,21 (A)
1.4		1.2.b	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	387 [M+H] ⁺	176-177	0,3 (A)
1.5		1.2.b	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O	449 [M+H] ⁺	141	0,18 (A)
1.6		1.2.b	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	449 [M+H] ⁺	161,5	0,3 (A)
1.7		1.2.b	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂	415 [M+H] ⁺	120	0,1 (A)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/ 20:1)

Beispiel 1.8:

3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid



1.8.a. Propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid

[0217] Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus Propinsäure und 4'-Methoxy-biphenyl-4-ylamin.

Ausbeute: 1,3 g (17,2 % d. Theorie)

C₁₆H₁₃NO₂ (M= 251,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 252 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 252
R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

1.8.b. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid

[0218] Hergestellt analog Beispiel 1.2.a aus Iodbenzylalkohol und Propinsäure-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 0,21 g (22,9 % d. Theorie)

C₂₃H₁₉NO₃ (M= 357,41)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 358 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 358

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

1.8.c. Methansulfonsäure-4-[(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)carbamoyl]-ethynyl]-benzylester

[0219] Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid und Methansulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,18 g (70,3 % d. Theorie)

C₂₄H₂₁NO₅S (M= 435,50)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

1.8.d. 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-methoxy-phenyl)-amid

[0220] Hergestellt analog Beispiel 1.2.c aus Methansulfonsäure-4-[(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)carbamoyl]-ethynyl]-benzylester und Piperidin.

Ausbeute: 5 mg (18,8 % d. Theorie)

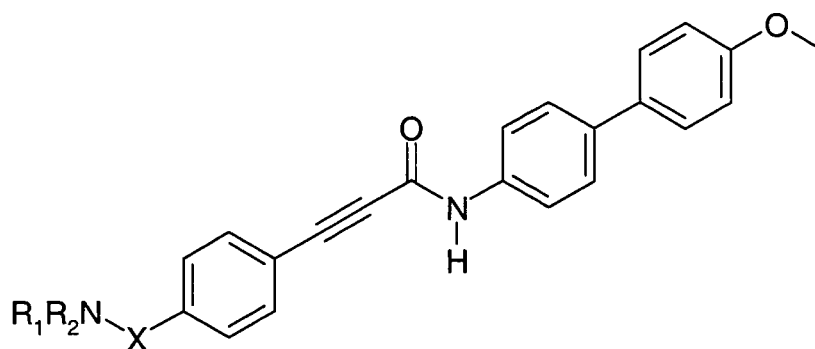
Schmelzpunkt: 170°C

C₂₈H₂₈N₂O₂ (M= 424,54)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

[0221] Analog Beispiel 1.8.d wurden folgende Verbindungen hergestellt:



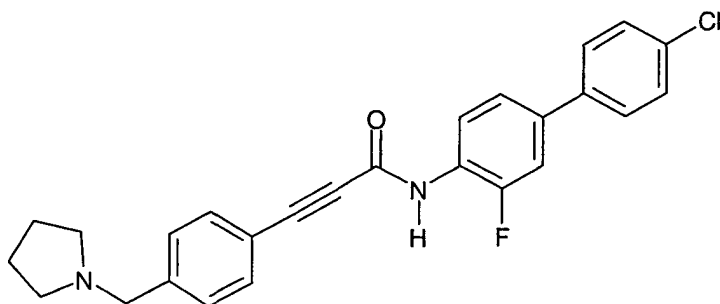
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.9		1.8.c	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₂	439 [M+H] ⁺	168- 169	0,2 (A)
1.10		1.8.c	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₃	455 [M+H] ⁺	190,5	0,22 (A)
1.11		1.8.c	C ₃₃ H ₃₂ N ₄ O ₂	517 [M+H] ⁺	196- 197	0,15 (A)
1.12		1.8.c	C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₃	517 [M+H] ⁺	167,5	0,2 (A)
1.13		1.8.c	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₃	455 [M+H] ⁺	156	0,35 (B)
1.14		1.8.c	C ₃₁ H ₃₄ N ₂ O ₃	483 [M+H] ⁺	192- 193	0,45 (B)
1.15		1.8.c	C ₃₂ H ₃₅ N ₃ O ₂	494 [M+H] ⁺	181- 182	0,05 (B)
1.16		1.8.c	C ₃₃ H ₃₁ N ₃ O ₃	518 [M+H] ⁺	196- 197	

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1)

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 5:1)

Beispiel 1.17:

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid



1.17.a. 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-ylamin

[0222] Zu einer Reaktionsmischung von 2,28 g (12 mmol) 4-Brom-2-Fluoranilin und 0,6 g (0,51 mmol) Tetra-kistriphenylphosphinpalladium in 90 ml Dioxan werden nacheinander 1,95 g (12,47 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure, gelöst in 10 ml Methanol und 3,9 g (36,79 mmol) Natriumcarbonat, gelöst in 10 ml Wasser, zugefügt und 14 Stunden bei 80°C gerührt. Im Anschluss wird Essigsäureethylester zugesetzt und die Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und mit Essigsäureethylester und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester= 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 2 g (75,2 % d. Theorie)

$C_{12}H_9FN$ (M= 221,66)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 222 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

1.17.b. Propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

[0223] Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4'-Chlor-3-fluor-biphenyl-4-ylamin und Propinsäure.

Ausbeute: 0,16 g (43,7 % d. Theorie)

$C_{15}H_9ClFNO$ (M= 273,69)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 274/276 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 274/276

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

1.17.c. 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

[0224] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin und Propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 20 mg (13 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 136°C

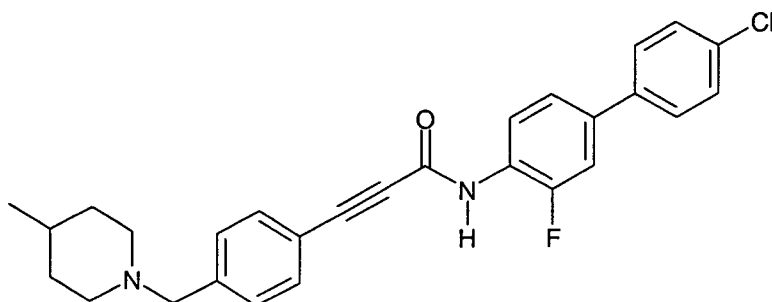
$C_{26}H_{22}ClFN_2O$ (M= 432,92)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435/437 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435/437

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.18:

3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid



1.18.a. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

[0225] Hergestellt analog Beispiel 1.2.a aus Propinsäure-(4'-chlor-3-fluor-biphenyl-4-yl)-amid und 4-Iodbenzylalkohol.

Ausbeute: 0,4 g (41 % d. Theorie)

$C_{22}H_{15}ClFNO_2$ (M= 379,82)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 380/382

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak=20:1:0,1)

1.18.b. Methansulfonsäure-4-[(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethinyl]-benzylester

[0226] Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid und Methansulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 0,23 g (50 % d. Theorie)

$C_{23}N_17ClFNO_2S$ (M= 457,91)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

1.18.c. 3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl)-amid

[0227] Hergestellt analog Beispiel 1.2.c aus Methansulfonsäure-4-[(4'-chlor-2'-fluor-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-ethinyl]-benzylester und 4-Methylpiperidin.

Ausbeute: 13 mg (21 % d. Theorie)

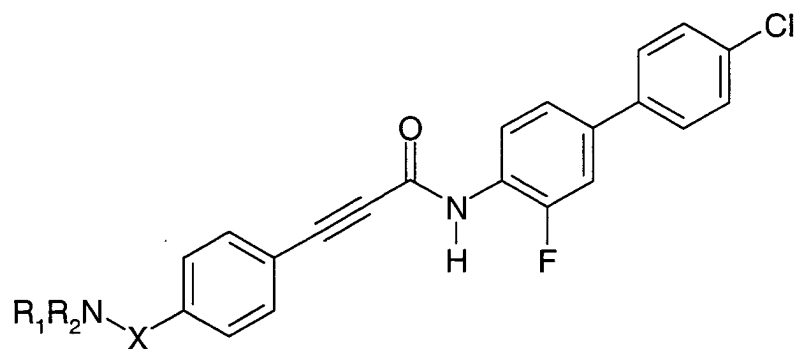
Schmelzpunkt: 149-150°C

$C_{28}H_{26}ClFN_2O$ (M= 460,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

[0228] Analog Beispiel 1.2.c wurden folgende Verbindungen hergestellt:



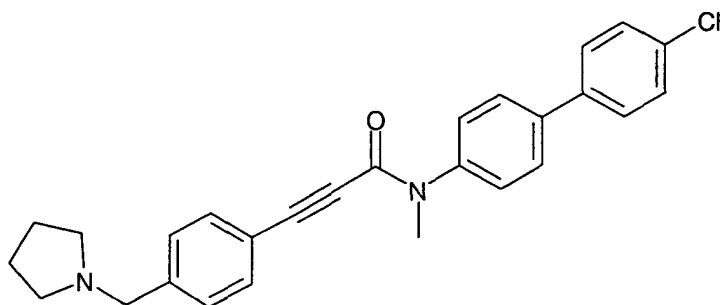
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.19		1.18.b	C ₂₈ H ₂₅ ClFN ₃ O ₂	488/490 [M+H] ⁺	222- 223	0,1 (A)
1.20		1.18.b	C ₂₇ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	146- 148	0,25 (A)
1.21		1.18.b	C ₂₇ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	164- 165	0,3 (B)
1.22		1.18.b	C ₂₆ H ₂₂ ClFN ₂ O ₂	449/451 [M+H] ⁺		0,3 (A)

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0,1)

B= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

Beispiel 1.23:

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid



1.23.a. Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0229] Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus 4'-Chlor-biphenyl-4-ylamin und Propinsäure.

Ausbeute: 0,4 g (29,2 % d. Theorie)

C₁₅H₁₀ClNO (M= 255,70)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

1.23.b. Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid

[0230] Zu einer Lösung von 0,4 g (1,56 mmol) Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid in 10 ml THF werden bei 0°C 75 mg (1,72 mmol) Natriumhydrid (55%ig) zugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0,098 ml (1,56 mmol) Methyljodid zugetropft und 14 Stunden gerührt, wobei man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester= 3:1).

Ausbeute: 0,15 g (35,6 % d. Theorie)

$C_{16}H_{12}ClNO$ (M= 269,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

R_F-Wert: 0.61 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

1.23.c. 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methylamid

[0231] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid.

Ausbeute: 38 mg (25,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 161-164°C

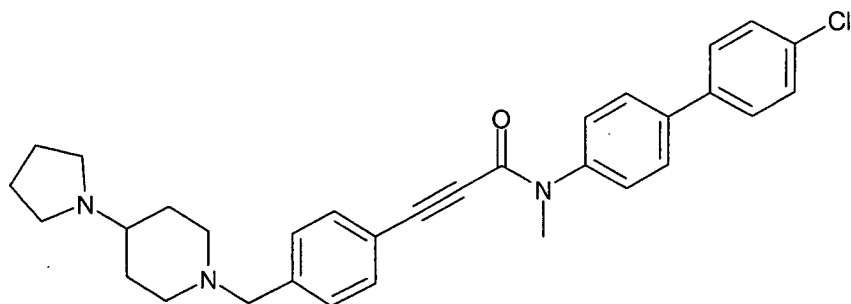
$C_{27}H_{25}ClN_2O$ (M= 428,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.24:

3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)methyl-amid-ditrifluoroacetat



1.24.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-pyrrolidin-1-yl-piperidin

[0232] Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin.

Ausbeute: 0,57 g (51 % d. Theorie)

$C_{16}H_{23}IN_2$ (M= 370,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 371 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 371

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

1.24.b. 3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlorbiphenyl-4-yl)-methyl-amid-ditrifluoroacetat

[0233] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-pyrrolidin-1-yl-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid.

Ausbeute: 5 mg (4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 161-164°C

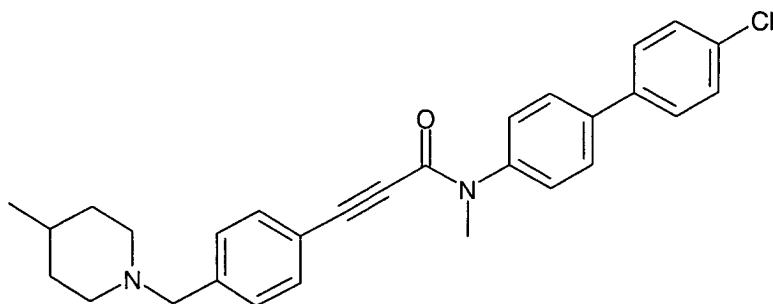
$C_{32}H_{34}ClN_3O \times 2 CF_3CO_2H$ (M= 740,14)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.25:

3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)methyl-amid



1.25.a. 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid

[0234] Hergestellt analog Beispiel 1.2.a aus 4-Iod-benzylalkohol und Propinsäure-(4'-chlorbiphenyl-4-yl)-methyl-amid.

Ausbeute: 0,52 g (90 % d. Theorie)

$C_{23}H_{18}ClNO_2$ (M= 375,85)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

1.25.b. Methansulfonsäure-4-[[4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-carbamoyl]-ethynyl]-benzylester

[0235] Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid.

Ausbeute: 0,54 g (100 % d. Theorie)

$C_{24}H_{20}ClNO_4S$ (M= 453,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456

1.25.c. 3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-amid

[0236] Hergestellt analog Beispiel 1.2.c aus Methansulfonsäure-4-[[4'-chlor-biphenyl-4-yl)-methyl-carbamoyl]-ethynyl]-benzylester und 4-Methylpiperidin.

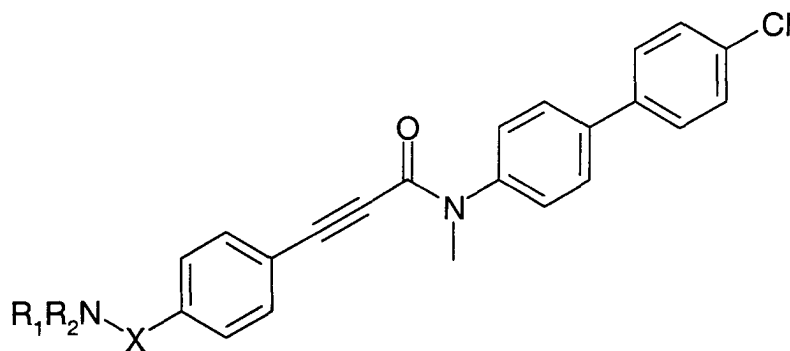
Ausbeute: 8 mg (16 % d. Theorie)

$C_{29}H_{29}ClN_2O$ (M= 457,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Analog Beispiel 1.2.c wurden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
1.26		1.25.c	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	163,5	
1.27		1.25.c	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O	443/445 [M+H] ⁺	131,5	
1.28		1.25.c	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	147- 148	
1.29		1.25.c	C ₃₀ H ₃₃ ClN ₂ O ₃	505/507 [M+H] ⁺	134	
1.30		1.25.c	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₂ O	497/499 [M+H] ⁺	190	
1.31		1.25.c	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/473 [M+H] ⁺	166	
1.32		1.25.c	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O	429/431 [M+H] ⁺	148- 149	

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 10:1:0,1)

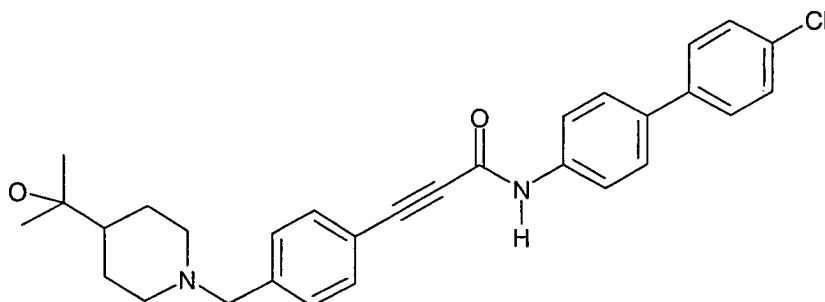
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M= 414,93)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 5:1)

Beispiel 1.34:

3-{4-[4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlorbiphenyl-4-yl)-amid



1.34.a. 2-[1-(4-Iod-benzyl)-piperidin-4-yl]-propan-2-ol

[0241] Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 2-Piperidin-4-yl-propan-2-ol.

Ausbeute: 1,01 g (67% d. Theorie)

$C_{15}H_{22}INO$ (M= 359,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 360 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 360

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

1.34.b. 3-{4-[4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-phenyl}-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0242] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 2-[1-(4-Iod-benzyl)-piperidin-4-yl]-propan-2-ol und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 45 mg (30 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 194-195°C

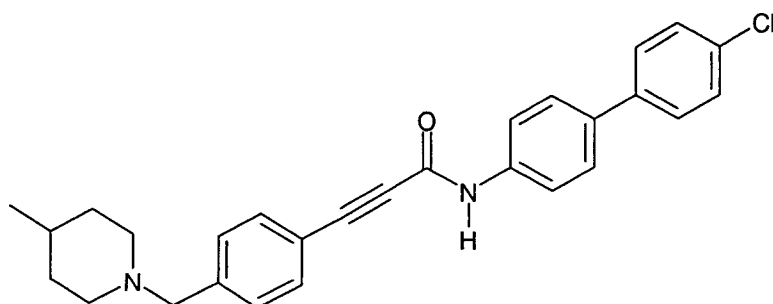
$C_{30}H_{31}ClN_2O_2$ (M= 487,04)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.35:

3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.35.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin

[0243] Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Methyl-piperidin.

Ausbeute: 0,95 g (71,6% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}IN$ (M=315,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 316 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 316

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

1.35.b. 3-[4-(4-Methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0244] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 50 mg (27 % d. Theorie)

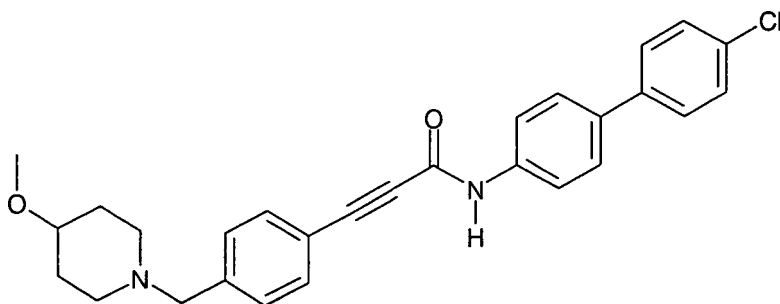
$C_{28}H_{27}ClN_2O$ (M= 442,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

Beispiel 1.36:

3-[4-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.36.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-methoxy-piperidin

[0245] Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Methoxy-piperidin.

Ausbeute: 0,93 g (66,7% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}INO$ (M=331,19)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

1.36.b. 3-[4-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0246] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-methoxy-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 25 mg (13 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 145-146 °C

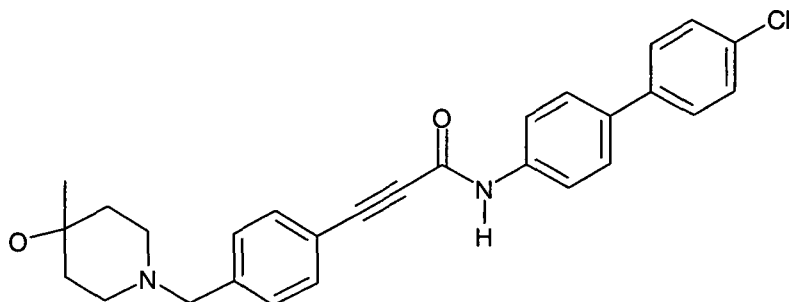
$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 458,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

Beispiel 1.37:

3-[4-(4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.37.a. 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

[0247] Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und 4-Methyl-piperidin-4-ol.

Ausbeute: 0,22 g (30% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}INO$ (M=331,19)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

1.37.b. 3-[4-(4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0248] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-methyl-piperidin-4-ol und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 25 mg (13 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 192-193 °C

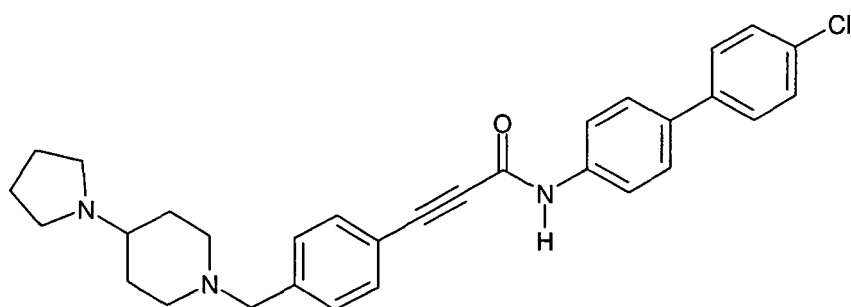
$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 458,99)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

Beispiel 1.38:

3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.38.a. 3-[4-(4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0249] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-4-pyrrolidin-1-yl-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 15 mg (7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 191-192 °C

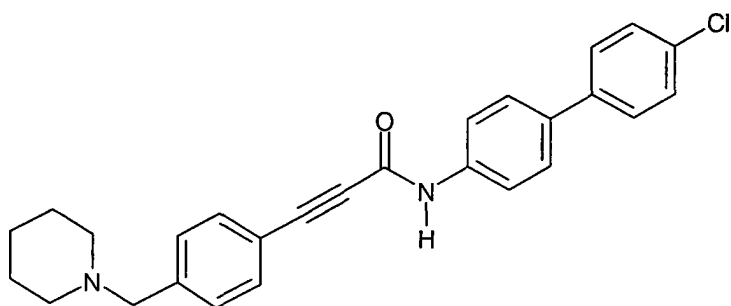
$C_{31}H_{32}ClN_3O$ (M= 498,07)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 498/500

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Beispiel 1.39:

3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



1.39.a. 1-(4-Iod-benzyl)-piperidin

[0250] Hergestellt analog Beispiel 1.1.c aus 4-Iod-benzylbromid und Piperidin.

Ausbeute: 0,85 g (67% d. Theorie)

$C_{12}H_{16}IN$ (M=301,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 322 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 302

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

1.39.b. 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0251] Hergestellt analog Beispiel 1.1.d aus 1-(4-Iod-benzyl)-piperidin und Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid.

Ausbeute: 6 mg (4 % d. Theorie)

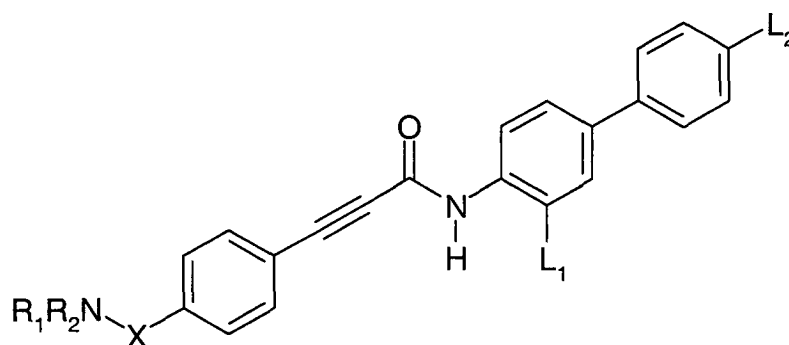
Schmelzpunkt: 179,5 °C

$C_{27}H_{25}ClN_2O$ (M= 428,96)

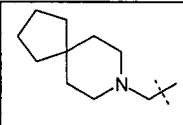
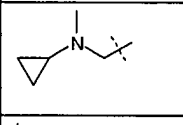
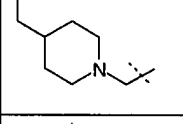
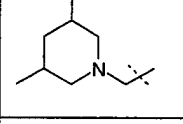
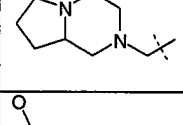
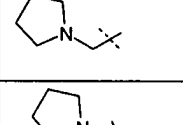
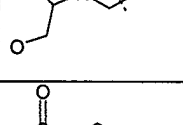
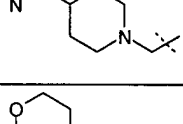
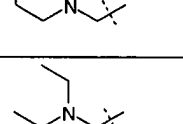
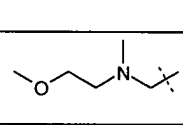
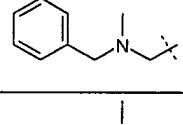
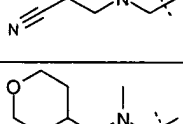
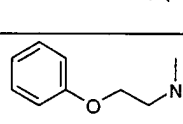


ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

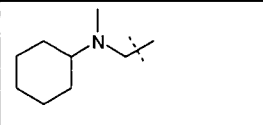
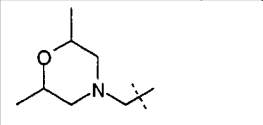
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

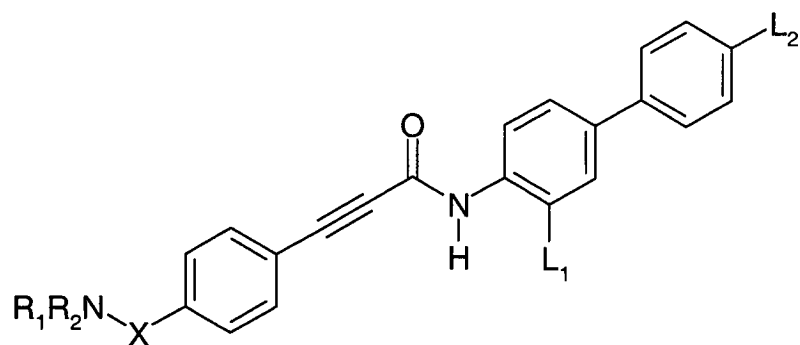
Analog Beispiel 1.2.c werden folgende Verbindungen hergestellt:

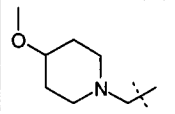
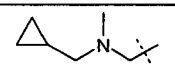
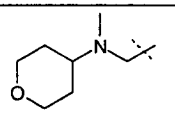
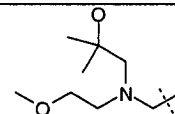
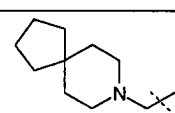
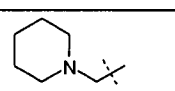
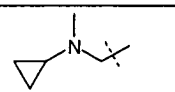
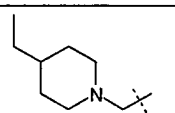


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.40		H	Cl
1.41		H	Cl
1.42		H	Cl

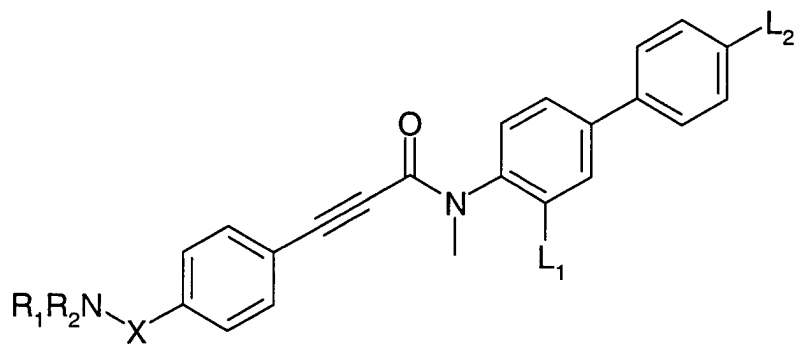
1.43		H	Cl
1.44		H	Cl
1.45		H	Cl
1.46		H	Cl
1.47		H	Cl
1.48		H	Cl
1.49		H	Cl
1.50		H	Cl
1.51		H	Cl
1.52		H	Cl
1.53		H	Cl
1.54		H	Cl
1.55		H	Cl
1.56		H	Cl
1.57		H	Cl

1.58		H	Cl
1.59		H	Cl

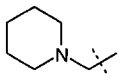
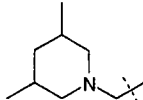
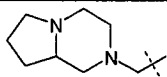
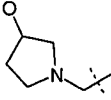
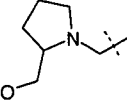
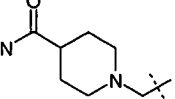
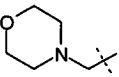
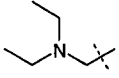
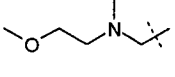
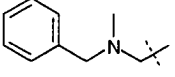
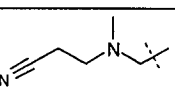
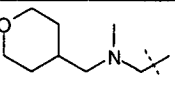
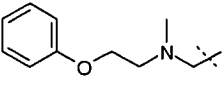
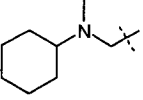
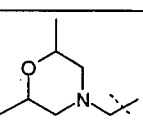


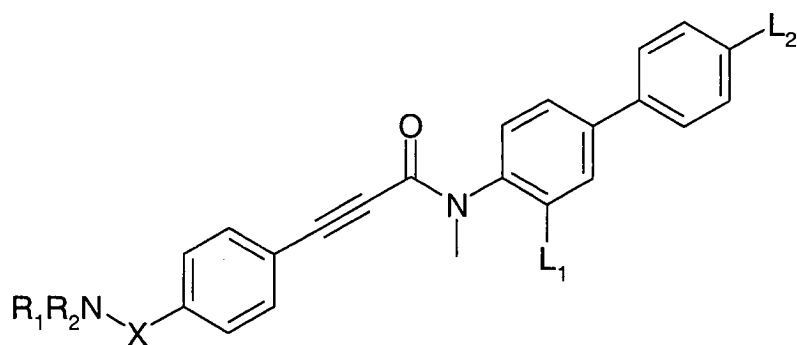
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.60		F	Cl
1.61		F	Cl
1.62		F	Cl
1.63		F	Cl
1.64		F	Cl
1.65		F	Cl
1.66		F	Cl
1.67		F	Cl

1.68		F	Cl
1.69		F	Cl
1.70		F	Cl
1.72		F	Cl
1.73		F	Cl
1.74		F	Cl
1.75		F	Cl
1.76		F	Cl
1.77		F	Cl
1.78		F	Cl
1.79		F	Cl

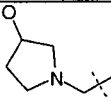
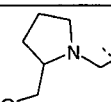
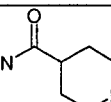
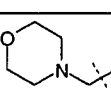
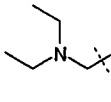
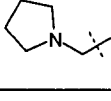
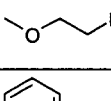
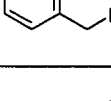
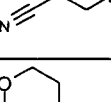
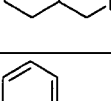
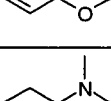
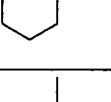
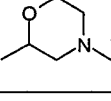


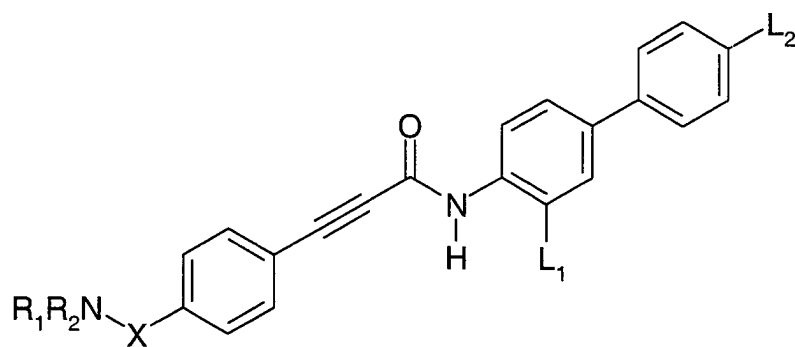
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
----------	-------------	-------	-------

1.80		H	Cl
1.81		H	Cl
1.82		H	Cl
1.83		H	Cl
1.84		H	Cl
1.85		H	Cl
1.86		H	Cl
1.87		H	Cl
1.88		H	Cl
1.89		H	Cl
1.90		H	Cl
1.91		H	Cl
1.92		H	Cl
1.93		H	Cl
1.94		H	Cl

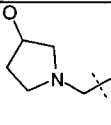
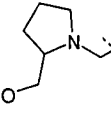
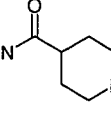
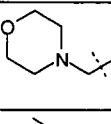
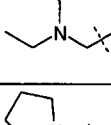
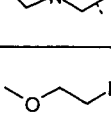
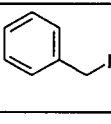
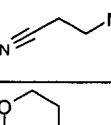
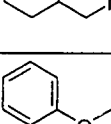
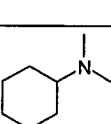
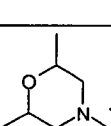
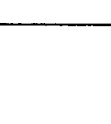



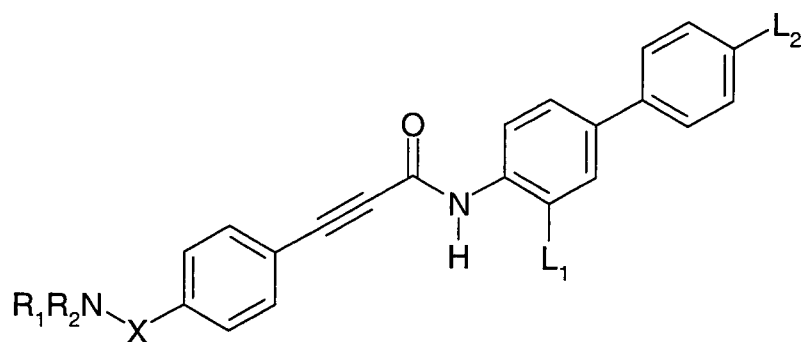
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.95		F	Cl
1.96		F	Cl
1.97		F	Cl
1.98		F	Cl
1.99		F	Cl
1.100		F	Cl
1.101		F	Cl
1.102		F	Cl
1.103		F	Cl
1.104		F	Cl
1.105		F	Cl

1.106		F	Cl
1.107		F	Cl
1.108		F	Cl
1.109		F	Cl
1.110		F	Cl
1.111		F	Cl
1.112		F	Cl
1.113		F	Cl
1.114		F	Cl
1.115		F	Cl
1.116		F	Cl
1.117		F	Cl
1.118		F	Cl

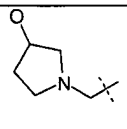
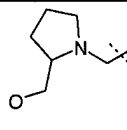
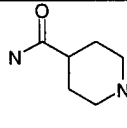
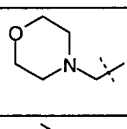
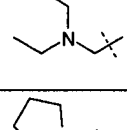
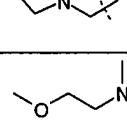
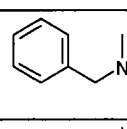
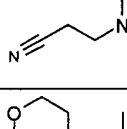
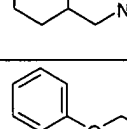
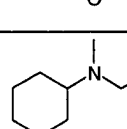
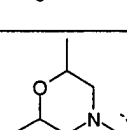
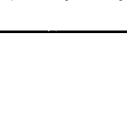



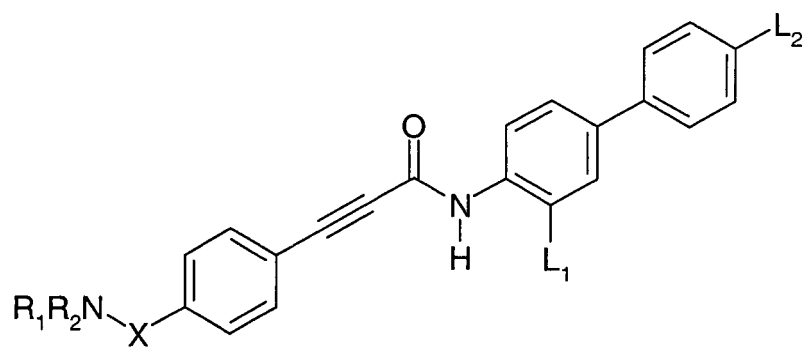
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.119		H	CF ₃
1.120		H	CF ₃
1.121		H	CF ₃
1.122		H	CF ₃
1.123		H	CF ₃
1.124		H	CF ₃
1.125		H	CF ₃
1.126		H	CF ₃
1.127		H	CF ₃
1.128		H	CF ₃
1.129		H	CF ₃

1.130		H	CF ₃
1.131		H	CF ₃
1.132		H	CF ₃
1.133		H	CF ₃
1.134		H	CF ₃
1.135		H	CF ₃
1.136		H	CF ₃
1.137		H	CF ₃
1.138		H	CF ₃
1.139		H	CF ₃
1.140		H	CF ₃
1.141		H	CF ₃
1.142		H	CF ₃

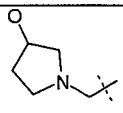
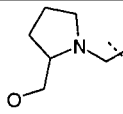
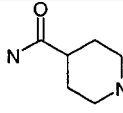
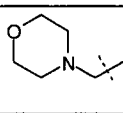
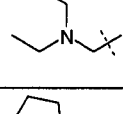
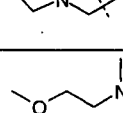
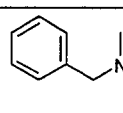
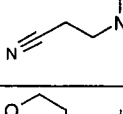
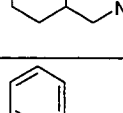
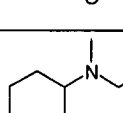
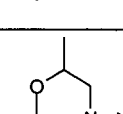
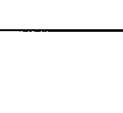



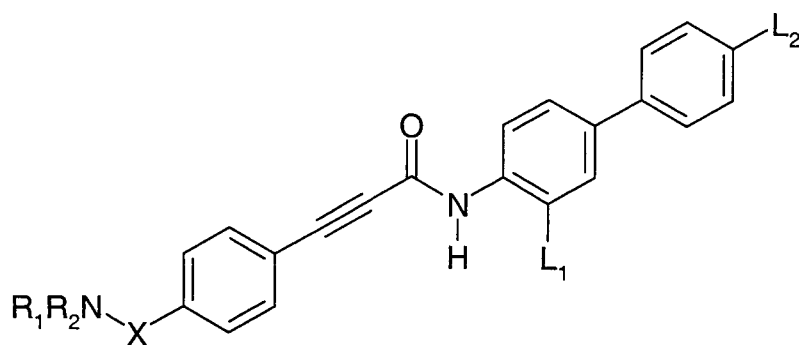
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.143		H	Me
1.144		H	Me
1.145		H	Me
1.146		H	Me
1.147		H	Me
1.148		H	Me
1.149		H	Me
1.150		H	Me
1.151		H	Me
1.152		H	Me
1.153		H	Me

1.154		H	Me
1.155		H	Me
1.156		H	Me
1.157		H	Me
1.158		H	Me
1.159		H	Me
1.160		H	Me
1.161		H	Me
1.162		H	Me
1.163		H	Me
1.164		H	Me
1.165		H	Me
1.166		H	Me

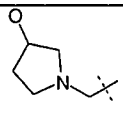
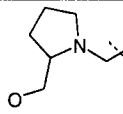
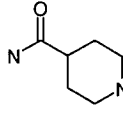
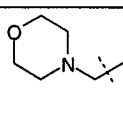
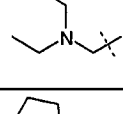
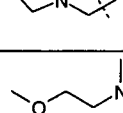
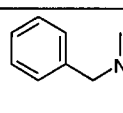
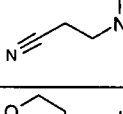
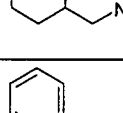
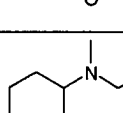
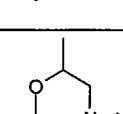
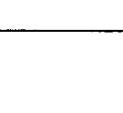



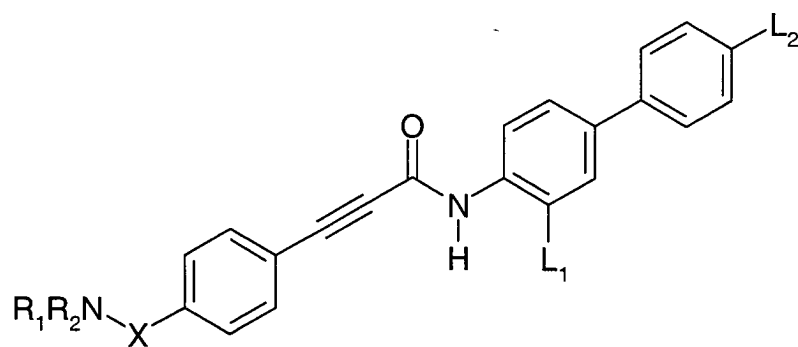
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.167		H	F
1.168		H	F
1.169		H	F
1.170		H	F
1.171		H	F
1.172		H	F
1.173		H	F
1.174		H	F
1.175		H	F
1.176		H	F
1.177		H	F

1.178		H	F
1.179		H	F
1.180		H	F
1.181		H	F
1.182		H	F
1.183		H	F
1.184		H	F
1.185		H	F
1.186		H	F
1.187		H	F
1.188		H	F
1.189		H	F
1.190		H	F

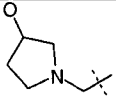
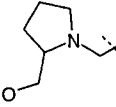
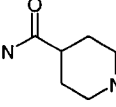
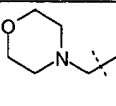
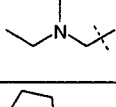
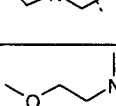
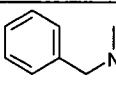
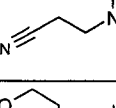
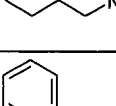
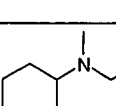
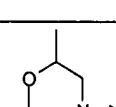




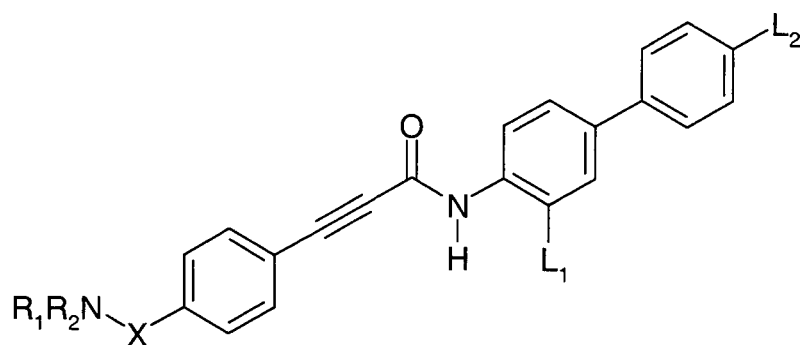
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.191		F	CF ₃
1.192		F	CF ₃
1.193		F	CF ₃
1.194		F	CF ₃
1.195		F	CF ₃
1.196		F	CF ₃
1.197		F	CF ₃
1.198		F	CF ₃
1.199		F	CF ₃
1.200		F	CF ₃
1.201		F	CF ₃

1.202		F	CF ₃
1.203		F	CF ₃
1.204		F	CF ₃
1.205		F	CF ₃
1.206		F	CF ₃
1.207		F	CF ₃
1.208		F	CF ₃
1.209		F	CF ₃
1.210		F	CF ₃
1.211		F	CF ₃
1.212		F	CF ₃
1.213		F	CF ₃
1.214		F	CF ₃

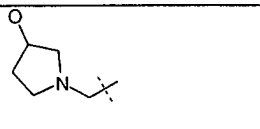
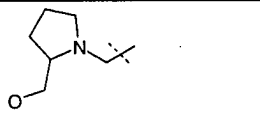
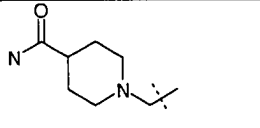
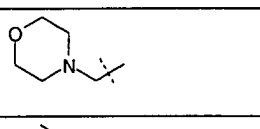
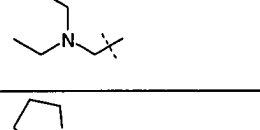
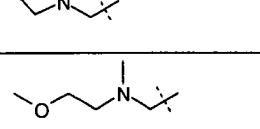
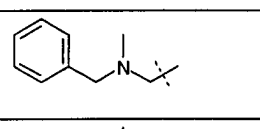
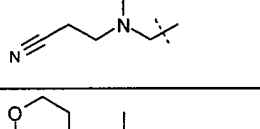
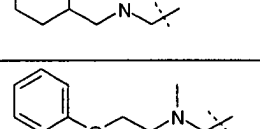
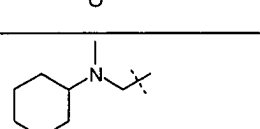
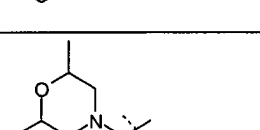
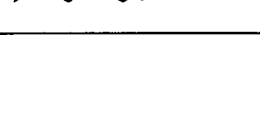



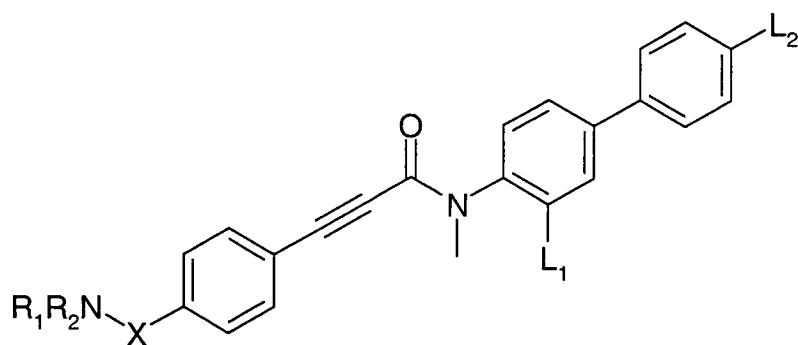
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.214		F	Me
1.216		F	Me
1.217		F	Me
1.218		F	Me
1.219		F	Me
1.220		F	Me
1.221		F	Me
1.222		F	Me
1.223		F	Me
1.224		F	Me
1.225		F	Me

1.226		F	Me
1.227		F	Me
1.228		F	Me
1.32		F	Me
1.229		F	Me
1.230		F	Me
1.231		F	Me
1.232		F	Me
1.233		F	Me
1.234		F	Me
1.235		F	Me
1.236		F	Me
1.237		F	Me

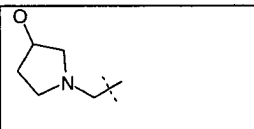
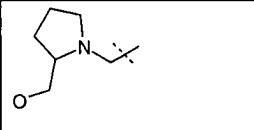
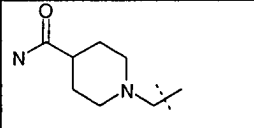
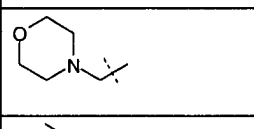
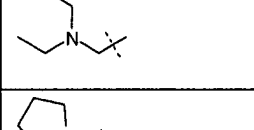
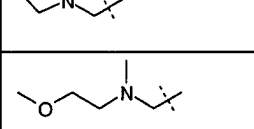
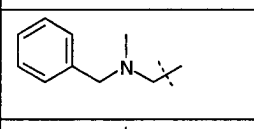
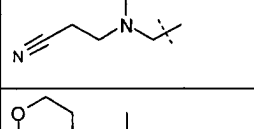
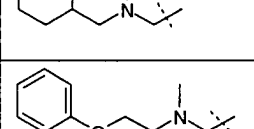
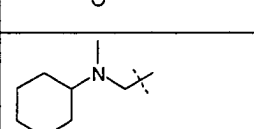
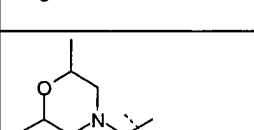
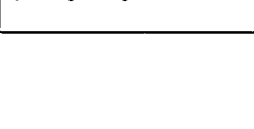



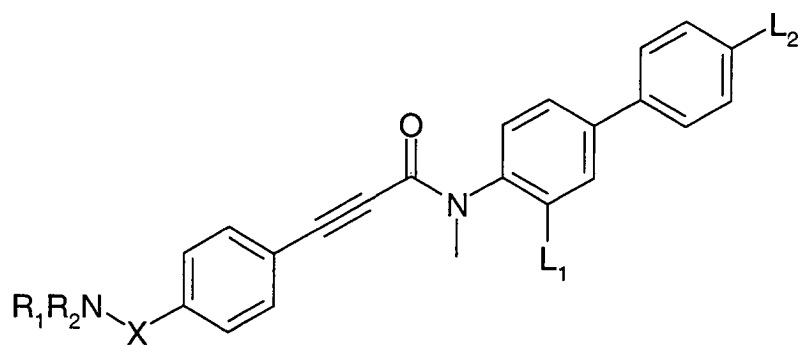
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.238		F	F
1.239		F	F
1.240		F	F
1.241		F	F
1.242		F	F
1.243		F	F
1.244		F	F
1.245		F	F
1.246		F	F
1.247		F	F
1.248		F	F

1.249		F	F
1.250		F	F
1.251		F	F
1.252		F	F
1.253		F	F
1.254		F	F
1.255		F	F
1.256		F	F
1.257		F	F
1.258		F	F
1.259		F	F
1.260		F	F
1.261		F	F

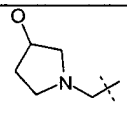
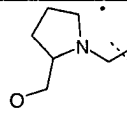
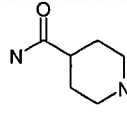
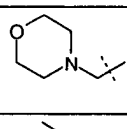
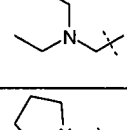
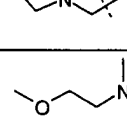
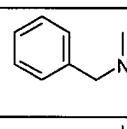
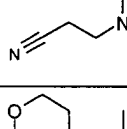
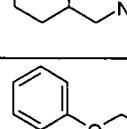
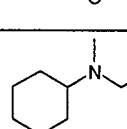
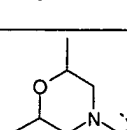




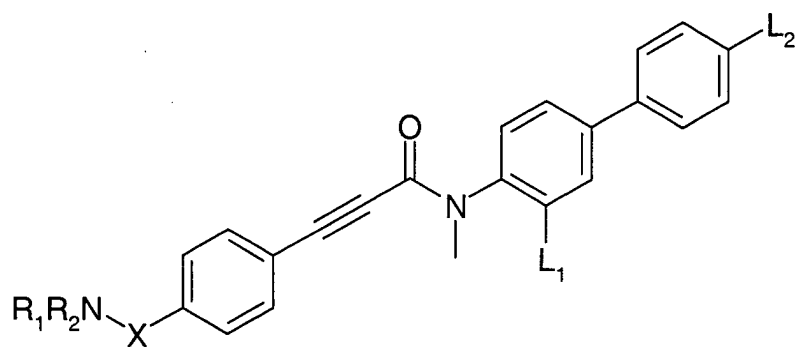
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.262		H	CF ₃
1.263		H	CF ₃
1.264		H	CF ₃
1.265		H	CF ₃
1.266		H	CF ₃
1.267		H	CF ₃
1.268		H	CF ₃
1.269		H	CF ₃
1.270		H	CF ₃
1.271		H	CF ₃
1.272		H	CF ₃

1.273		H	CF ₃
1.274		H	CF ₃
1.275		H	CF ₃
1.276		H	CF ₃
1.277		H	CF ₃
1.278		H	CF ₃
1.279		H	CF ₃
1.280		H	CF ₃
1.281		H	CF ₃
1.282		H	CF ₃
1.283		H	CF ₃
1.284		H	CF ₃
1.285		H	CF ₃

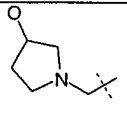
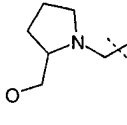
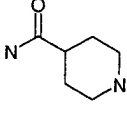
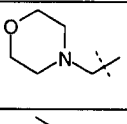
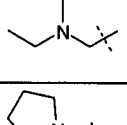
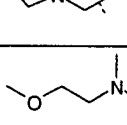
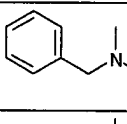
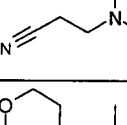
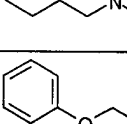
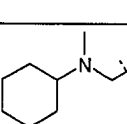
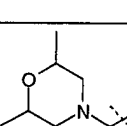




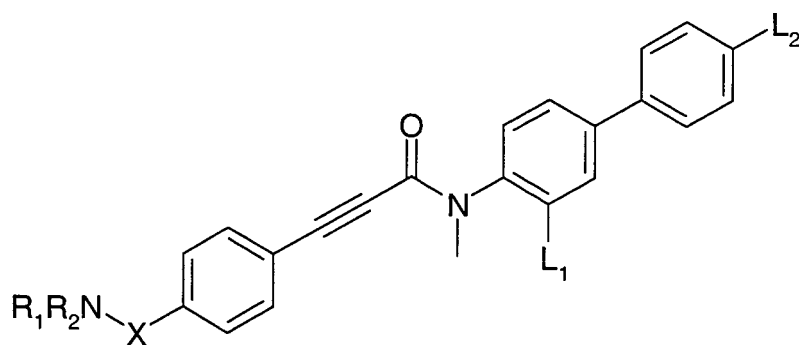
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.286		H	Me
1.287		H	Me
1.288		H	Me
1.289		H	Me
1.290		H	Me
1.291		H	Me
1.292		H	Me
1.293		H	Me
1.294		H	Me
1.295		H	Me
1.296		H	Me

1.297		H	Me
1.298		H	Me
1.299		H	Me
1.300		H	Me
1.301		H	Me
1.302		H	Me
1.303		H	Me
1.304		H	Me
1.305		H	Me
1.306		H	Me
1.307		H	Me
1.308		H	Me
1.309		H	Me

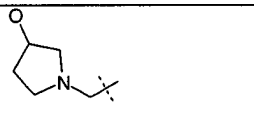
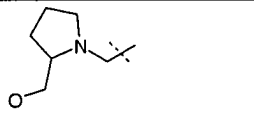
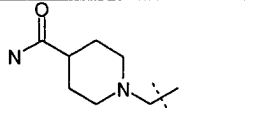
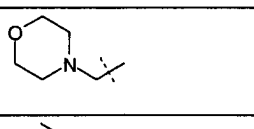
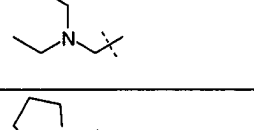
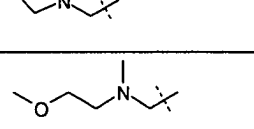
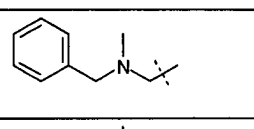
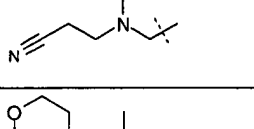
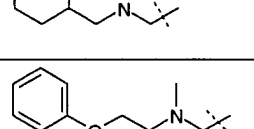
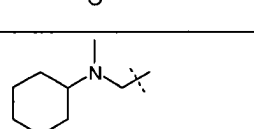
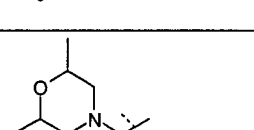
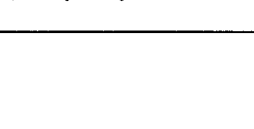



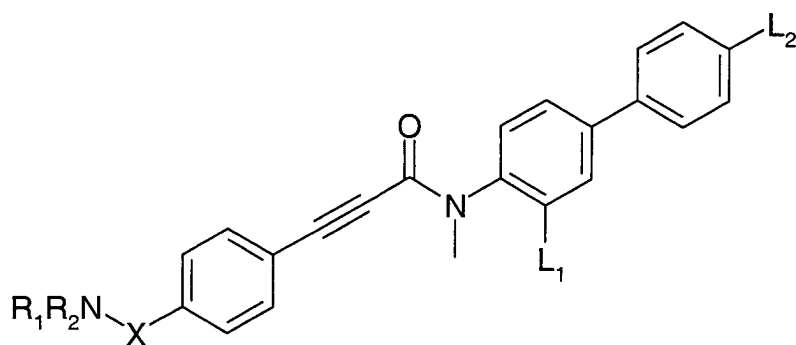
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.310		H	F
1.311		H	F
1.312		H	F
1.313		H	F
1.314		H	F
1.315		H	F
1.316		H	F
1.317		H	F
1.318		H	F
1.319		H	F
1.320		H	F

1.321		H	F
1.322		H	F
1.323		H	F
1.324		H	F
1.325		H	F
1.326		H	F
1.327		H	F
1.328		H	F
1.329		H	F
1.330		H	F
1.331		H	F
1.332		H	F
1.333		H	F

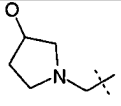
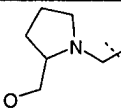
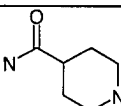
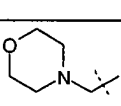
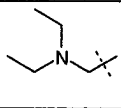
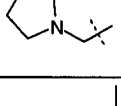
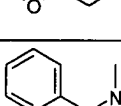
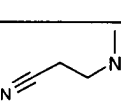
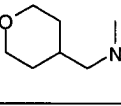
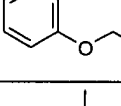
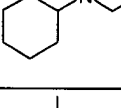
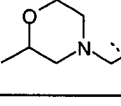



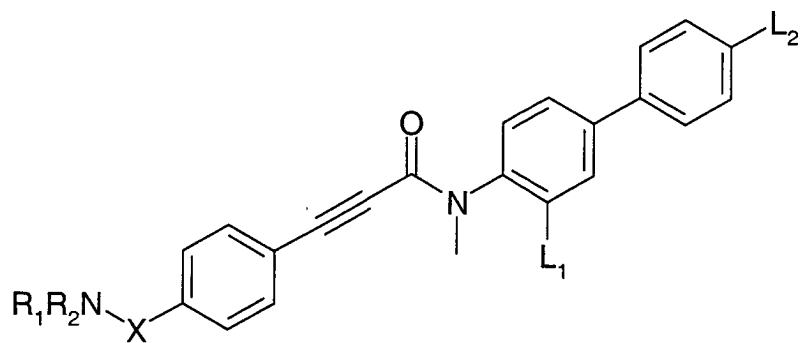
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.334		F	CF ₃
1.335		F	CF ₃
1.336		F	CF ₃
1.337		F	CF ₃
1.338		F	CF ₃
1.339		F	CF ₃
1.340		F	CF ₃
1.341		F	CF ₃
1.342		F	CF ₃
1.343		F	CF ₃
1.344		F	CF ₃

1.345		F	CF ₃
1.346		F	CF ₃
1.347		F	CF ₃
1.348		F	CF ₃
1.349		F	CF ₃
1.350		F	CF ₃
1.351		F	CF ₃
1.352		F	CF ₃
1.353		F	CF ₃
1.354		F	CF ₃
1.355		F	CF ₃
1.356		F	CF ₃
1.357		F	CF ₃

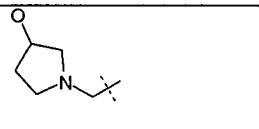
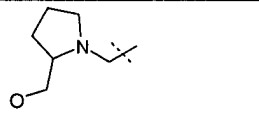
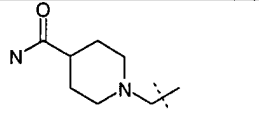
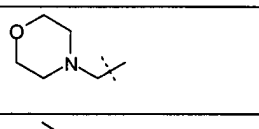
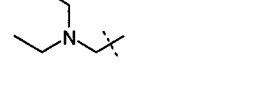
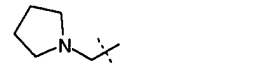
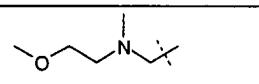
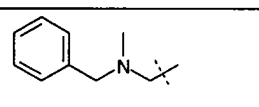
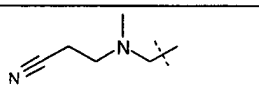
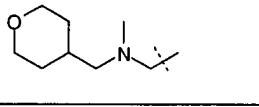
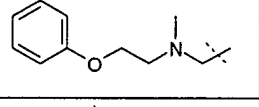
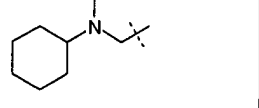
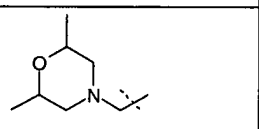


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.358		F	Me
1.359		F	Me
1.360		F	Me
1.361		F	Me
1.362		F	Me
1.363		F	Me
1.364		F	Me
1.365		F	Me
1.366		F	Me
1.367		F	Me
1.368		F	Me

1.369		F	Me
1.370		F	Me
1.371		F	Me
1.372		F	Me
1.373		F	Me
1.374		F	Me
1.375		F	Me
1.376		F	Me
1.377		F	Me
1.378		F	Me
1.379		F	Me
1.380		F	Me
1.381		F	Me

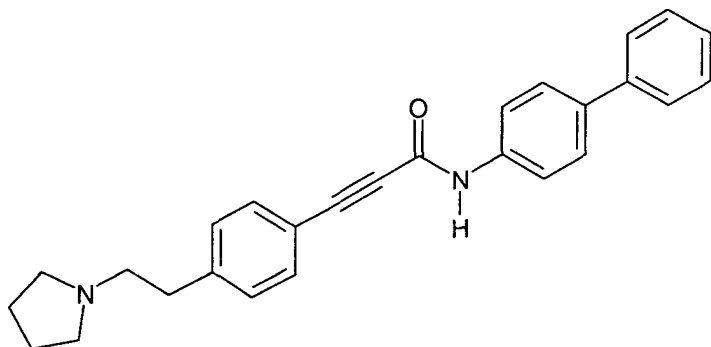


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
1.382		F	F
1.383		F	F
1.384		F	F
1.385		F	F
1.386		F	F
1.387		F	F
1.388		F	F
1.389		F	F
1.390		F	F
1.391		F	F
1.392		F	F

1.393		F	F
1.394		F	F
1.395		F	F
1.396		F	F
1.397		F	F
1.398		F	F
1.399		F	F
1.400		F	F
1.401		F	F
1.402		F	F
1.403		F	F
1.404		F	F
1.405		F	F

Beispiel 2.1.:

3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-biphenyl-4-ylamid



2.1.a. 2-(4-Iod-phenyl)-ethanol

[0252] 0,474 g (2,48 mmol) Kupfer(I)iodid, 5 g (24,86 mmol 2-(4-Brom-phenyl)-ethanol und 7,45 g (49,73 mmol) Natriumiodid werden in einer Argonatmosphäre nacheinander in einen Kolben gegeben. Im Anschluss werden 0,438 g (4,97 mmol) Dimethyldiamin und 25 ml Dioxan zugesetzt und die Reaktionsmischung 14 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur mit 20 ml konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 5,4 g (87,5 % d. Theorie)

C_8H_9IO (M= 248,06)

ber.: Molpeak (M)⁺: 248 gef.: Molpeak (M)⁺: 248

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 10:1)

2.1.b. Methansulfonsäure-2-(4-iod-phenyl)-ethylester

[0253] Hergestellt analog Beispiel 1.2.b aus 2-(4-Iod-phenyl)-ethanol und Methansulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 5,7 g (77,4 % d. Theorie)

$C_9H_{11}IO_3S$ (M= 326,15)

ber.: Molpeak (M)⁺: 326 gef.: Molpeak (M)⁺: 326

2.1.c. 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin

[0254] Zu einer Lösung von 2 g (6,13 mmol) Methansulfonsäure-2-(4-iod-phenyl)-ethylester in 30 ml DMF werden 1 ml (12,26 mmol) Pyrrolidin gegeben und die Reaktionslösung sechs Stunden bei 70°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wird abgetrennt und das Solvens entfernt.

Ausbeute: 1,28 g (69,3 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}IN$ (M= 301,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 302 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 302

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

2.1.d. Propinsäure-biphenyl-4-ylamid

[0255] Zu einer Lösung von 2,89 g (41,36 mmol) Propinsäure in 100 ml Dichlormethan werden bei -15°C 9,38 g (45,5 mmol) DCC portionsweise zugegeben und eine Stunde gerührt. Anschließend wird eine -15°C kalte Lösung von 7 g (41,36mmol) Biphenyl-4-ylamin in 30 ml Dichlormethan zugetropft und zwei Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird das Kühlbad entfernt und man lässt die Reaktionsmischung sich auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Reaktionsmischung werden 20 g Celite zugegeben und anschließend filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril versetzt und gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mit Petrolether und Pentan gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration isoliert.

Ausbeute: 5,5 g (60,1 % d. Theorie)

$C_{15}N_{11}NO$ (M= 221,26)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 222 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222
 R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

2.1.e. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-biphenyl-4-ylamid

[0256] 25 ml THF werden entgast und mit 0,25 g (0,83 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin, 0,81 g (2,49 mmol) Cäsiumcarbonat, 16 mg (0,083 mmol) Kupfer(I)iodid und 38 mg (0,033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Anschließend wird nochmals entgast, und es werden 184 mg (0,83 mmol) Propinsäure-biphenyl-4-ylamid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,1)

Ausbeute: 90 mg (27,5 % d. Theorie)

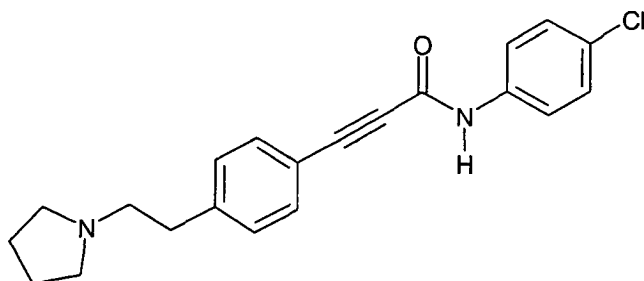
Schmelzpunkt: 180-189°C

C₂₇H₂₆N₂O (M= 394,52)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 395 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 395

Beispiel 2.2.:

3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-4-chlor-phenylamid



2.2.a. Propinsäure-(4-chlor-phenyl)-amid

[0257] Hergestellt analog Beispiel 1.1.b aus Propinsäure und 4-Chlor-anilin.

Ausbeute: 0,56 g (31,2 % d. Theorie)

C₉N₆ClNO (M= 179,60)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 178/180 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 178/180

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

2.2.b. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-4-chlor-phenylamid

[0258] Hergestellt analog Beispiel 2.1.e aus Propinsäure-(4-chlor-phenyl)-amid und 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin.

Ausbeute: 80 mg (34,1 % d. Theorie)

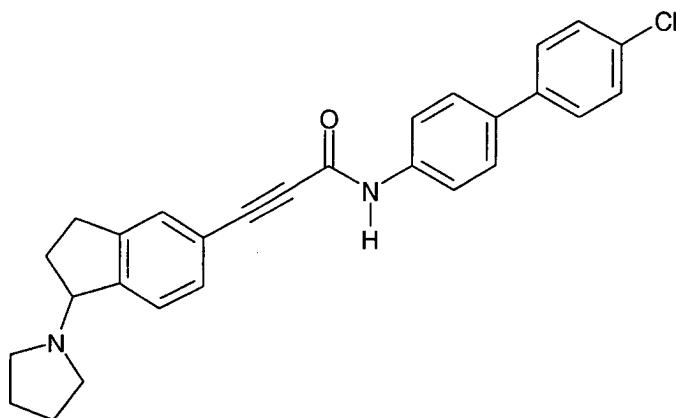
Schmelzpunkt: 153-154°C

C₂₁H₂₁ClN₂O (M= 352,86)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 353/355

Beispiel 2.3.:

3-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propin-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



2.2.a. 5-Brom-indan-1-ol

[0259] Zu einer Lösung von 5 g (22,98 mmol) 5-Brom-1-indanon in 100 ml Isopropanol werden bei Raumtemperatur 0,987 g (23 mmol) Natriumborhydrid gegeben und die Reaktionsmischung fünf Stunden gerührt. Anschließend wird durch vorsichtige Zugabe von Kaliumhydrogensulfatlösung ein acider pH-Wert eingestellt und die Reaktionsmischung mit tert. Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und im Anschluss mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wird nach Abtrennen des Magnesiumsulfats im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in tert. Butylmethylether gelöst und nacheinander mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 3,6 g (73,5 % d. Theorie)

 C_9H_9BrO (M= 213,07) R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:4)

2.3.b. 5-Brom-1-chlor-indan

[0260] Zu einer Lösung von 3,8 g (17,83 mmol) 5-Brom-1-indan-1-ol in 200 ml Dichlormethan werden bei $-10^\circ C$ 3,09 ml (37,45 mmol) Thionylchlorid, gelöst in gekühltem Dichlormethan, zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 14 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden nacheinander Eis und 100 ml verdünnte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 3,7 g (90 % d. Theorie)

 C_9H_8BrCl (M= 231,52) R_f -Wert: 0.91 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:4)

2.3.c. 1-(5-Brom-indan-1-yl)-pyrrolidin

[0261] Zu einer Lösung von 3,71 g (16,92 mmol) 5-Brom-1-chlor-indan in 250 ml Dichlormethan werden bei $0^\circ C$ 7 ml (85,23 mmol) Pyrrolidin zugesetzt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und 24 Stunden rühren. Im Anschluss wird einmal mit Wasser extrahiert und die organische Phase mit Kaliumhydrogensulfatlösung extrahiert. Die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit Natriumcarbonatlösung basisch gestellt, um das Produkt freizusetzen. Diese Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1,81 g (42,4 % d. Theorie)

 $C_{13}H_{16}BrN$ (M= 266,18)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 266/268 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 266/268

2.3.c. 1-(5-Iod-indan-1-yl)-pyrrolidin

[0262] Hergestellt analog Beispiel 2.1.a aus 1-(5-Brom-indan-1-yl)-pyrrolidin.

Ausbeute: 1,42 g (83,5 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN$ (M= 313,18)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 314

2.3.d. (1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propinsäure

[0263] Unter einer Argonatmosphäre werden bei 0°C 0,5 g (1,59 mmol) 1-(5-Iod-indan-1-yl)-pyrrolidin und 123 Mikroliter (2 mmol) Propinsäure in 25 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden 0,66 ml (4,79 mmol) Triethylamin, 30 mg (0,16 mmol) Kupfer(I)iodid und 80 mg (0,11 mmol) Ditriphenylphosphinpalladiumdichlorid gegeben und zwei Stunden gerührt, wobei man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2)

Ausbeute 0,1 g (24,5 % d. Theorie)

$C_{16}H_{17}NO_2$ (M= 255,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256

2.3.f. 3-(1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propin-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0264] Eine Lösung aus 0,1 g (0,39 mmol) (1-Pyrrolidin-1-yl-indan-5-yl)-propinsäure und 47 Mikroliter (0,43 mmol) N-Methylmorpholin in 5 ml absolutem THF wird bei -15°C mit 56 Mikroliter (0,43 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt und zehn Minuten gerührt. Im Anschluss werden 87 mg (0,43 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-ylamin bei Raumtemperatur zugegeben und die Reaktionsmischung 14 Stunden gerührt. Nachfolgend gibt man 3 ml Dichlormethan zur Reaktionsmischung und rührt diese 48 Stunden. Danach wird die Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2)

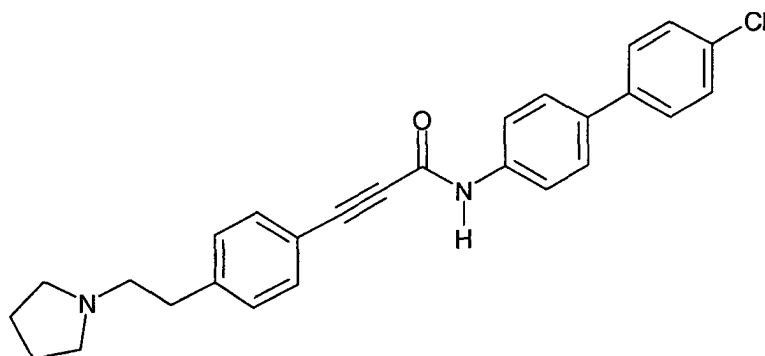
Ausbeute: 9 mg (5,7 % d. Theorie)

$C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M= 440,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443

Beispiel 2.4.:

3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid



2.3.a. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid

[0265] Hergestellt analog Beispiel 2.1.e aus Propinsäure-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-amid und 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin.

Ausbeute: 70 mg (32,8 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 217-218 °C

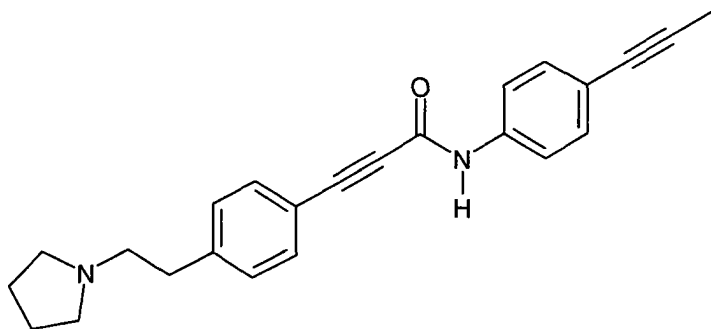
$C_{27}H_{25}ClN_2O$ (M= 428,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol=10:1)

Beispiel 2.5.:

3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid



2.4.a. 3-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenyl]-propinsäure-(4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid

[0266] Hergestellt analog Beispiel 2.1.e aus Propinsäure- (4-prop-1-ynyl-phenyl)-amid und 1-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin.

Ausbeute: 20 mg (11 % d. Theorie)

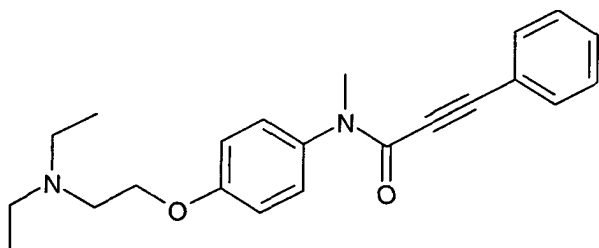
Schmelzpunkt: 198-199 °C

$C_{24}H_{24}N_2O$ (M= 356,47)

R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol=10:1)

Beispiel 3.1.:

3-Phenyl-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



3.1.a. Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

[0267] Zu einer Suspension von 71,7 g (515,41 mmol) p-Nitrophenol und 284,94 g (2,061 mol) Kaliumcarbonat in 600 ml DMF werden bei Raumtemperatur 88,7 g (515,41 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid gegeben und die Reaktionsmischung acht Stunden auf 80°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 110,52 g (90 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2O_3$ (M= 238,28)

R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

3.1.b. 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin

[0268] Eine Reaktionsmischung aus 110,52 g (0,464 mol) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin und 17 g Raney-Nickel in 700 ml Methanol wird 30 Stunden bei 20°C und 3 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 93 g (96,2 % d. Theorie)

$C_{12}H_{20}N_2O$ (M= 208,30)

ber.: Molpeak (M)⁺: 209 gef.: Molpeak (M)⁺: 209

3.1.c. [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäuremethylester

[0269] 76,38 g (366,66 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 101,65 ml (733,33 mmol) Triethylamin werden in 400 ml THF gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 49,16 g (366,66 mmol) Dimethylpyrocarbonat in 200 ml THF innerhalb von 45 Minuten bei 25°C zugetropft und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt, wobei ein Niederschlag auftritt, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird weiter eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Eluens: Essigsäureethylester/Petrolether= 3:1).

Ausbeute: 63,3 g (64,8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (M= 266,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 267 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 267

R_F-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Petrolether = 3:1)

3.1.d. [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin

[0270] Zu einer Suspension von 10,68 g (281,59 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 600 ml absolutem THF werden 30 g (112,63 mmol) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäuremethylester, gelöst in 300 ml absolutem THF, unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre langsam zugetropft. Nachfolgend wird 14 Stunden gerührt, wobei man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Anschließend werden nach Reaktionskontrolle 7 g Lithiumaluminiumhydrid zugesetzt und 14 Stunden gerührt. Durch Zugabe von 60 ml 20%iger Natronlauge wird die Reaktion abgebrochen. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gespült. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 24,7 g (98,6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{22}N_2O$ (M= 222,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 10:1)

3.1.e. 3-Phenyl-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid

[0271] Eine Lösung von 0,29 g (2 mmol) Phenyl-propinsäure, 0,44 g (2 mmol) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin, 0,7 g (2,2 mmol) TBTU, 0,29 g (2,2 mmol) HOBT und 0,51 ml (3 mmol) Hünigbase in 30 ml THF und 2 ml DMF wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 80:20)

Ausbeute: 130 mg (18,5 % d. Theorie)

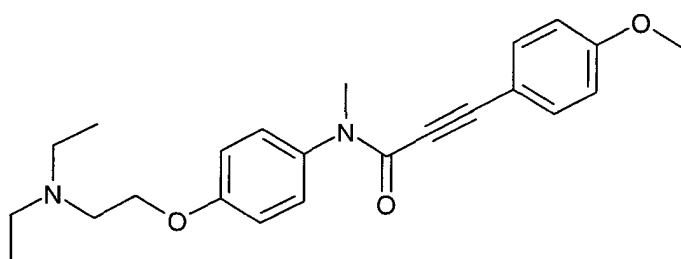
$C_{22}H_{26}N_2O_2$ (M= 350,46)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 351 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 351

R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol = 80:20)

Beispiel 3.2.:

3-(4-Methoxy-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



3.2.a. 3-(4-Methoxy-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid

[0272] Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und (4-Methoxy-phenyl)-propinsäure in Dichlormethan als Lösungsmittel.

Ausbeute: 300 mg (46,3 % d. Theorie)

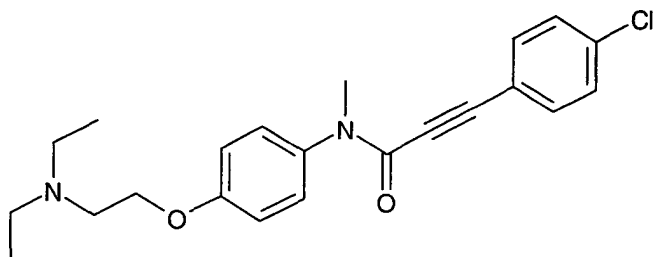
$C_{23}H_{28}N_2O_3$ (M= 380,49)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 381 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 381

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 80:20)

Beispiel 3.3:

3-(4-Chlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



3.3.a. 3-(4-Chlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid

[0273] Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und (4-Chlor-phenyl)-propinsäure in Dichlormethan als Lösungsmittel.

Ausbeute: 36 mg (5 % d. Theorie)

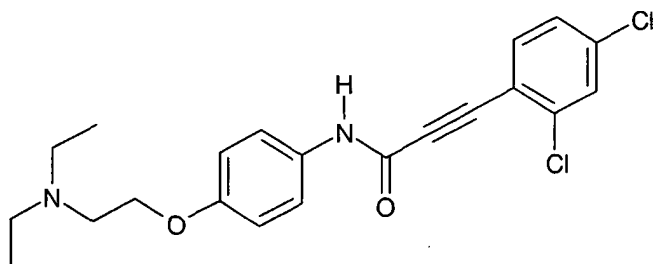
C₂₂H₂₅ClN₂O₂ (M= 384,91)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 3.4:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



3.4.a. 2,3-Dibrom-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propancarbonsäure

[0274] Zu einer Suspension von 11,67 g (53,76 mmol) 2,6-Dichlorzimtsäure in 500 ml Tetrachlorkohlenstoff werden bei 0°C 9,45 g (59,14 mmol) Brom, gelöst in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff, getropft und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird das Solvens abdestilliert und der Rückstand mit Petrolether versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 19,22 g (94,9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 184-185°C

C₉H₆Br₂Cl₂O₂ (M= 376,86)

3.4.b. (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure

[0275] Eine Lösung von 19,2 g (50,94 mmol) 2,3-Dibromo-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propancarbonsäure in 130 ml tert-Butanol wird portionsweise mit insgesamt 22,86 (203,78 mmol) Kaliumtertiärbutoxy versetzt, so dass die Temperatur 40°C nicht übersteigt. Anschließend wird noch 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 2N Salzsäure gegossen und der Niederschlag in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird im Umlufttrockenschrank bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 9,73 g (88,8 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 168-171 °C

C₉H₄Cl₂O₂ (M= 215,03)

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 10:1:0,1)

3.4.c. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0276] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 0,62 g (85 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 107-109°C

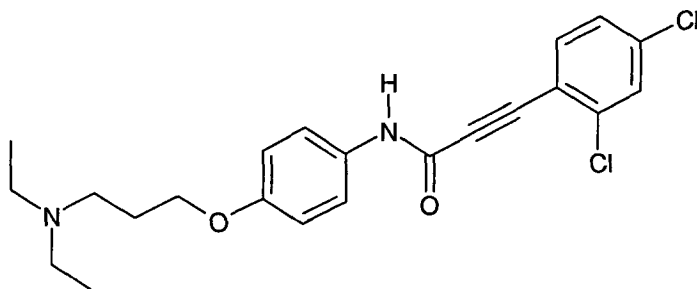
$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_2$ (M= 405,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407/409 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407/409

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,1)

Beispiel 3.5:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid



3.5.a. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid

[0277] Hergestellt analog Beispiel 3.4.c aus 4-(2-Diethylamino-propoxy)-phenylamin und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 0,41 g (65,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 70-72°C

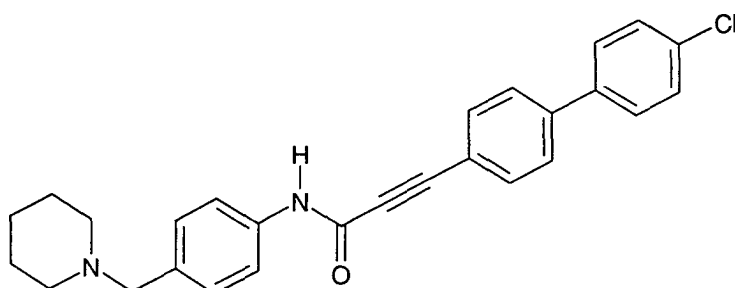
$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_2$ (M= 419,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421/423 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421/423

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0,01)

Beispiel 3.6:

3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propinsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid



3.6.a. (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäureethylester

[0278] Zu einer Lösung von 1,124 g (4,04 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-acrylsäureethylester in 50 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur 173 mg (0,15 mmol) Tetrakis(triphenyl)phosphinpalladium und 4,4 ml (8,8 mmol) einer 2M Natriumcarbonatlösung gegeben. Zu dieser Reaktionsmischung werden 0,689 g (4,404 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, gelöst in 10 ml Methanol zugesetzt und fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester= 9:1).

Ausbeute: 0,94 g (74,4 % d. Theorie)

$C_{17}H_{15}ClO_2$ (M= 286,76)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 40:10)

3.6.b. [(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäure

[0279] Zu einer Lösung aus 0,9 g (3,13 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäureethylester in 30 ml Ethanol werden 6,27 ml einer 1M Natronlauge zugesetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 6,27 ml 1N Salzsäure abgebrochen und die Reaktionsmischung zwei Stunden gerührt. Im Anschluss wird eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird wiederholt mit Wasser gespült und im Vakuumtrockenschrank bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,68 g (67 % d. Theorie)

C₁₅H₁₁ClO₂ (M= 258,70)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 257/259 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 257/259

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

3.6.c. (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

[0280] Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus [(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin.

Ausbeute: 0,57 g (62,9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 265-270°C

C₂₇N₂₇ClN₂O (M= 430,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

3.6.d. 2,3-Dibrom-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid

[0281] Eine Suspension von 150 mg (0,348 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid in 15 ml Dichlormethan wird mit 0,02 ml (0,383 mmol) Brom versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuumtrockenschrank bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,19 g (92,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 145-150°C

C₂₇H₂₇Br₂ClN₂O (M= 590,79)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 589/591/593/595

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 589/591/593/595

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

3.6.e. 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-propionsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid

[0282] Hergestellt analog Beispiel 3.4.b aus 2,3-Dibrom-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid.

Ausbeute: 26 mg (23,9 % d. Theorie)

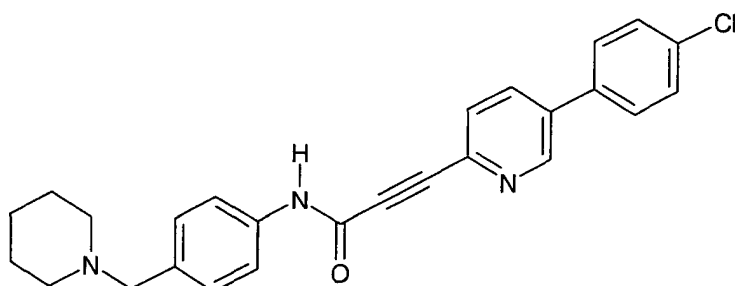
C₂₇H₂₅ClN₂O (M= 428,96)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 3.7:

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propionsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid



3.7.a. 5-Brom-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin

[0283] Zu einer Lösung von 20 g (81,89 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 250 ml absolutem THF werden in einer Argonatmosphäre 1,15 g (1,63 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, 0,311 g (1,63 mmol) Kupfer(I)iodid und 50 ml Triethylamin zugegeben. Bei 17 °C wird zu diesem Reaktionsgemisch eine Lösung von 13 ml (90,14 mmol) Trimethylsilylacetylen in 20 ml THF zügig zugetropft. Nach zehn Minuten wird die Kühlung entfernt. Nach 20 Minuten beträgt die Temperatur 30 °C. Daraufhin wird auf 20 °C gekühlt und kurze Zeit gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether).

Ausbeute: 20,4 g (98 % d. Theorie)

$C_{10}H_{12}BrNSi$ (M=254,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256

R_F-Wert: 0.72 (Kieselgel, Petrolether)

3.7.b. 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin

[0284] In einer Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 20,4 g (80,25 mmol) 5-Brom-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin und 26,33 g (160 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 350 ml Dioxan 6,93 g (6 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 17 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung gegeben und die Reaktionsmischung fünf Stunden bei 90 °C gerührt, wobei alle 30 Minuten 7 ml 2M Natriumcarbonatlösung zugesetzt werden. Anschließend werden bei Raumtemperatur 1000 ml Essigsäureethylester zugesetzt, und es wird zweimal mit je 400 ml Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether bis Petrolether/Essigsäureethylester= 9:1).

Ausbeute: 7,9 g (34,4 % d. Theorie)

$C_{16}H_{16}ClNSi$ (M= 285,85)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 286/288 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 286/288

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 8:2)

3.7.c. 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin

[0285] Eine Reaktionsmischung aus 7,4 g (25,88 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin und 7,18 g (52 mmol) Kaliumcarbonat in 80 ml Methanol wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 500 ml Dichlormethan zugesetzt und die Reaktionsmischung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether bis Petrolether/Essigsäureethylester= 8:2).

Ausbeute: 2 g (36,2 % d. Theorie)

$C_{13}H_8ClN$ (M= 213,66)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216

3.7.d. [5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure

[0286] Zu einer Lösung von 0,5 g (2,34 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin in 30 ml absolutem THF werden bei -10 °C 1,6 ml (2,46 mmol) Butyllithiumlösung (1,6M in Hexan) zugetropft und fünf Minuten bei -8 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei -70 °C portionsweise mit Trockeneis versetzt, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird in 5 ml Wasser suspendiert und mit 1,6 ml 1N Salzsäure versetzt, worauf ein Niederschlag entsteht. Im Anschluss wird Essigsäureethylester zugegeben und die Suspension filtriert. Der Feststoff wird im Vakuumtrockenschrank bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,25 g (41,5 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 210°C

$C_{14}H_8ClNO_2$ (M= 257,67)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260

3.7.e. 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amid

[0287] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus [5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propinsäure und 4-Piperidin-1-yl-methyl-phenylamin.

Ausbeute: 0,2 g (48 % d. Theorie)

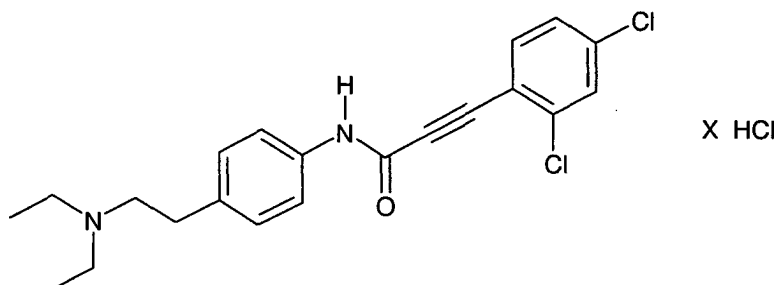
$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M= 429,95)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

Beispiel 3.8:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid-hydrochlorid



3.8.a. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid-hydrochlorid

[0288] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamin und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 0,3 g (47 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 204-208 °C

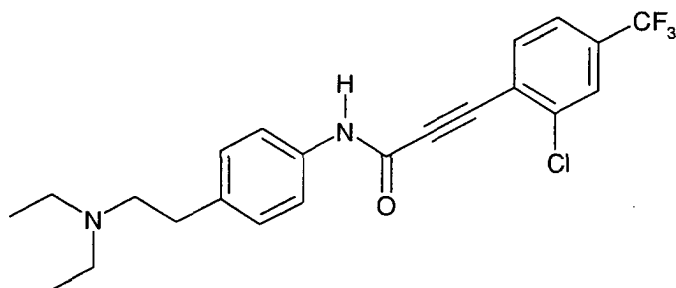
$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O$ (M= 425,78)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391/393 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391/393

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0,01)

Beispiel 3.9.

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid



[0289] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 90 mg (0,44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamin und 99 mg (0,40 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 71 mg (42 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 145-150 °C

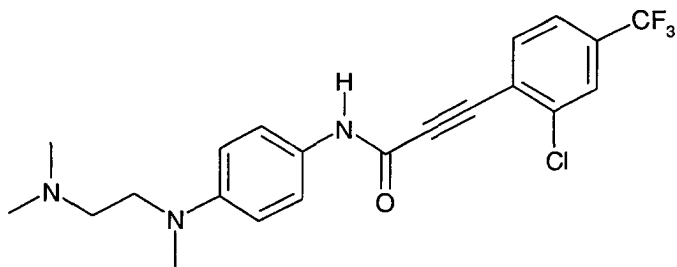
$C_{22}H_{22}ClF_3N_2O$ (M= 422,88)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425

R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.10

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[N-(2-dimethylamino-ethyl)-methylamino]-phenyl}-amid-formiat



[0290] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 90 mg (0,44 mmol) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methylamino]-phenylamin (Herstellung siehe internationale Patentanmeldung WO 01/27081) und 99 mg (0,40 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 64 mg (38 % der Theorie)

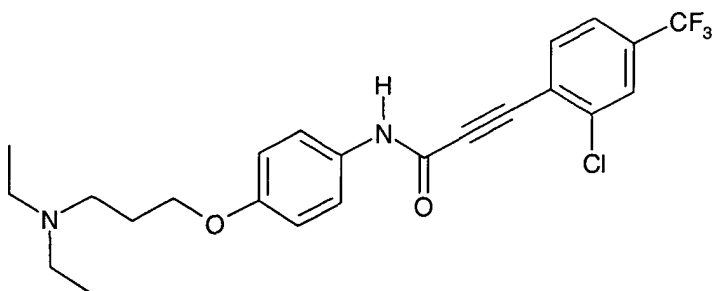
$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O \times CH_2O \cdot 2$ (M= 469,89)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.11

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid



[0291] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 67 mg (0,3 mmol) 4-(2-Diethylamino-propoxy)-phenylamin und 75 mg (0,3 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 71 mg (52 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 172-176 °C

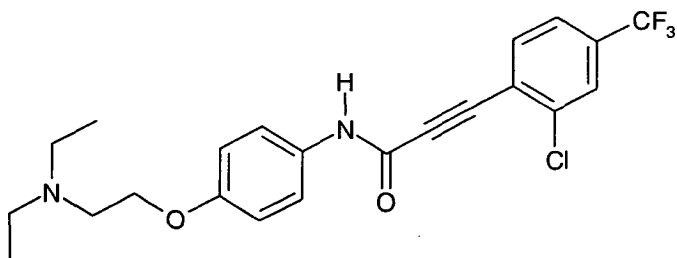
$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 452,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455

R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.12

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



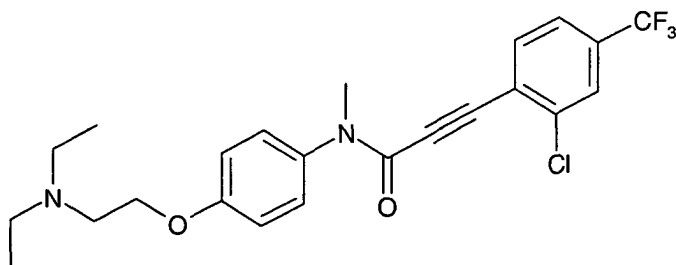
[0292] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 69 mg (0,33 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 75 mg (0,30 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 70 mg (53 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 194-197 °C
 $C_{22}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M= 438,88)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441
 R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.13

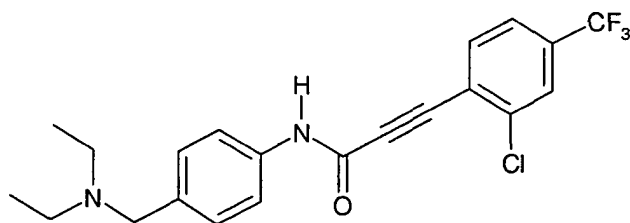
3-(2-Chlor-4-methyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amid



[0293] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.
 Ausbeute: 60 mg (22 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 135-138 °C
 $C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 452,90)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455
 R_f -Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.14

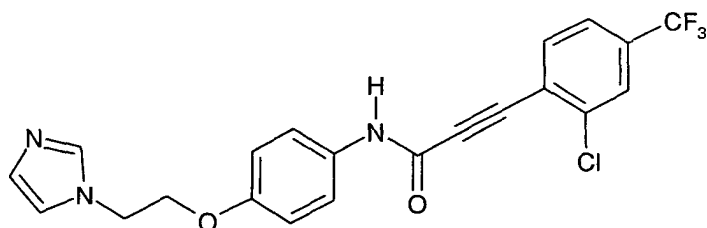
3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(4-diethylaminomethyl-phenyl)-amid



[0294] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-Diethylaminomethyl-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.
 Ausbeute: 72 mg (59 % der Theorie)
 $C_{21}H_{20}ClF_3N_2O$ (M= 408,85)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 409/411 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 409/411
 R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.15

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



[0295] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.
 Ausbeute: 78 mg (60 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 182-186 °C

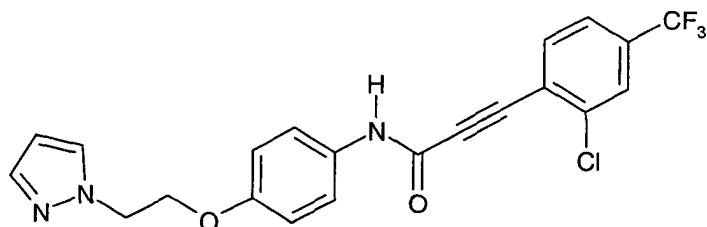
$C_{21}H_{15}ClF_3N_3O_2$ (M= 433,82)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

R_F-Wert: 0,33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3.16

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-pyrazol-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



[0296] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-Pyrazol-1-yl-ethoxy)-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 56 mg (43 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 120-125 °C

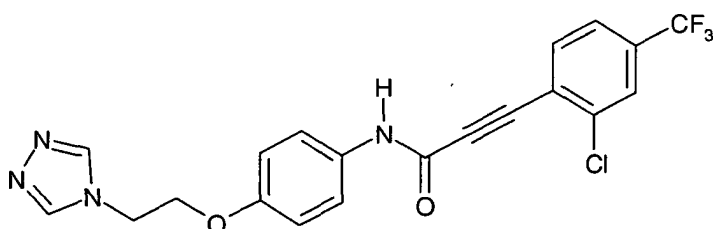
$C_{21}H_{15}ClF_3N_3O_2$ (M= 433,82)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 434/436

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 3,17

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(2-[1,2,4]triazol-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



[0297] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 4-(2-[1,2,4]Triazol-4-yl-ethoxy)-phenylamin und (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 51 mg (39,4 % der Theorie)

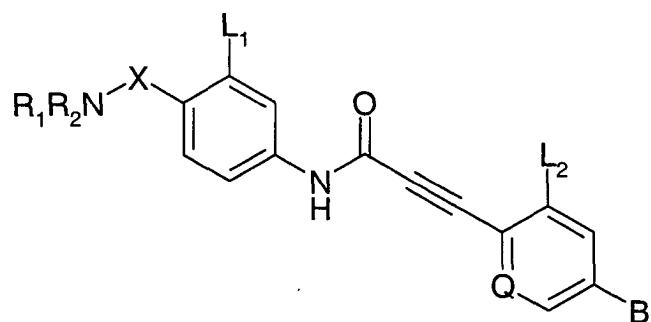
Schmelzpunkt: 223-227 °C

$C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_2$ (M= 434,80)

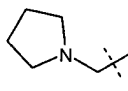
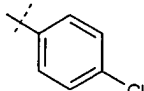
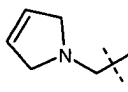
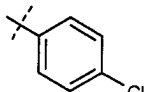
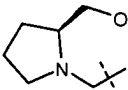
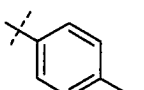
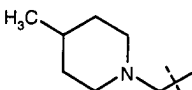
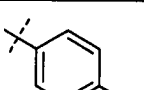
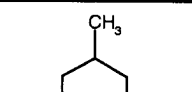
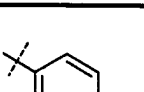
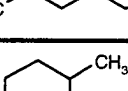
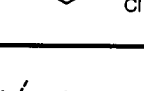
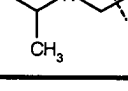
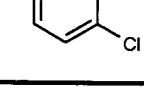
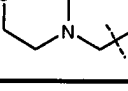
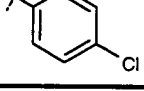
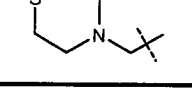
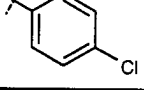
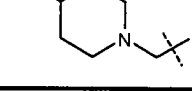
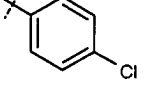
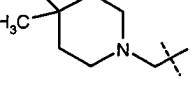
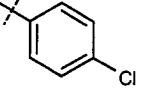
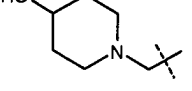
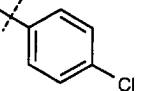
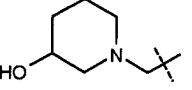
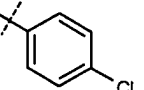
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437

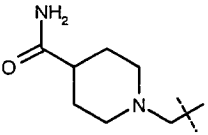
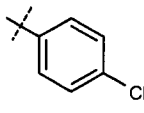
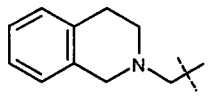
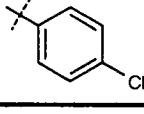
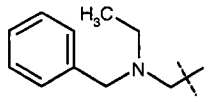
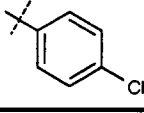
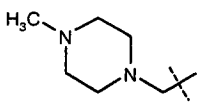
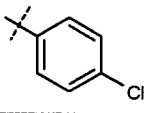
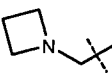
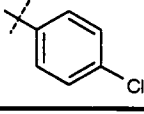
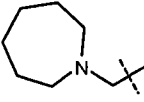
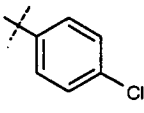
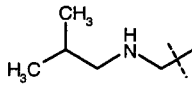
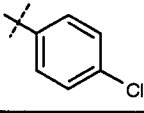
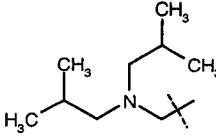
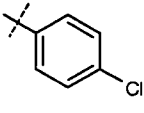
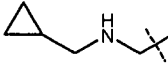
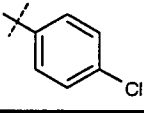
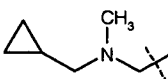
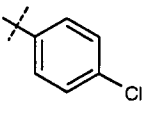
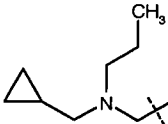
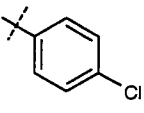
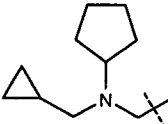
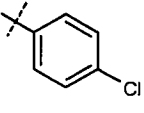
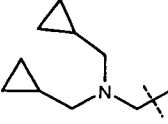
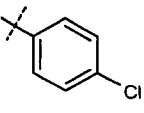
R_F-Wert: 0,31 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

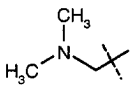
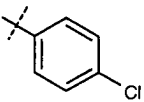
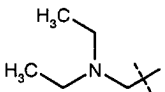
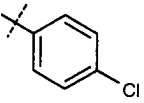
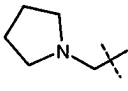
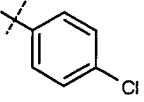
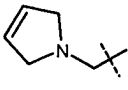
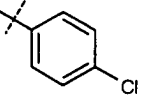
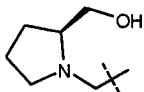
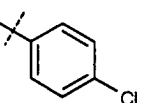
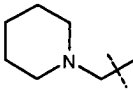
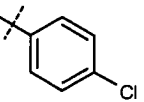
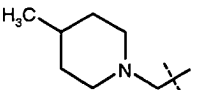
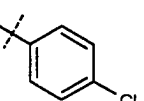
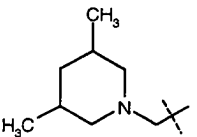
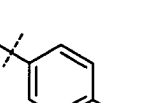
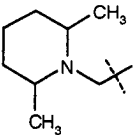
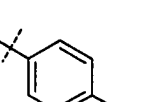
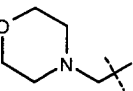
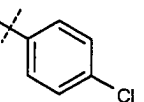
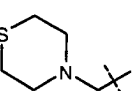
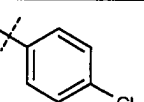
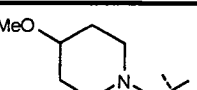
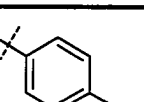
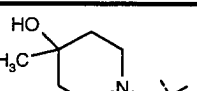
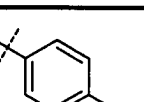
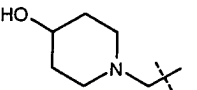
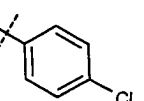
[0298] In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

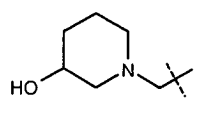
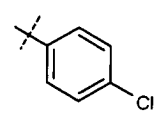
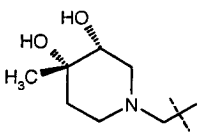
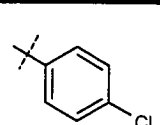
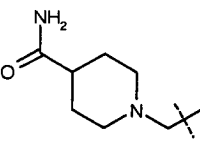
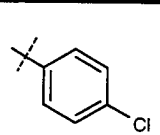
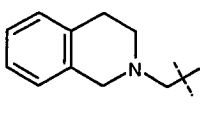
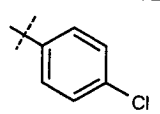
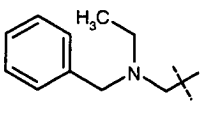
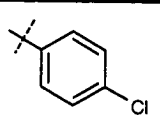
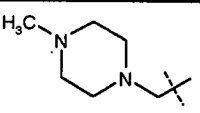
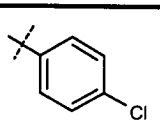
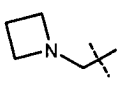
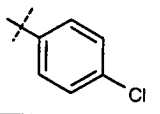
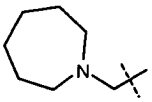
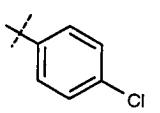
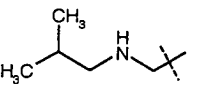
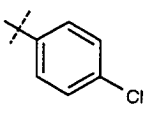
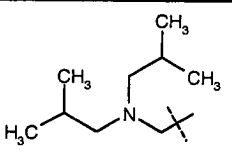
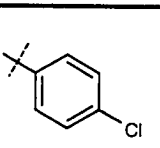
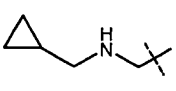
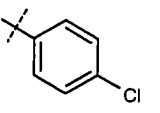
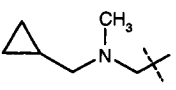
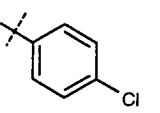
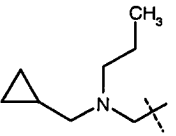
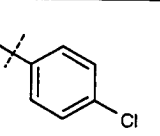


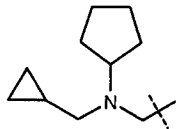
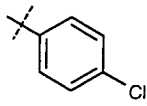
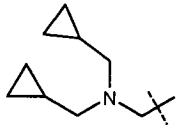
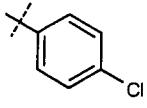
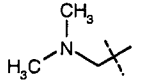
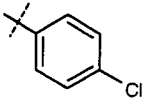
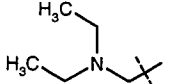
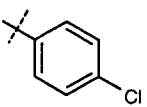
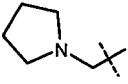
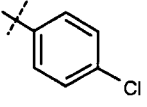
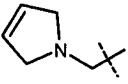
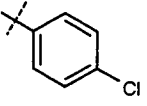
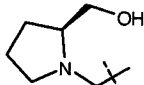
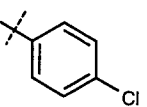
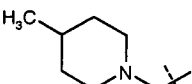
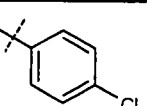
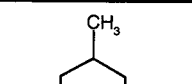
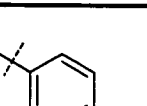
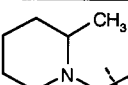
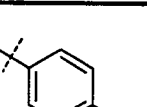
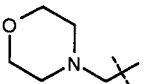
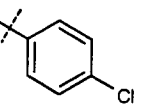
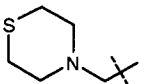
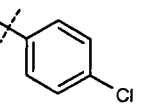
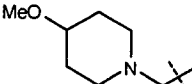
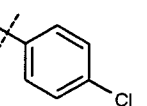
Beispiel	R_1R_2N-X	L1	L2	B	Q
3.18		-H	-H		CH
3.19		-H	-H		CH

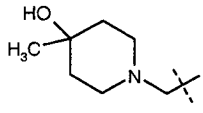
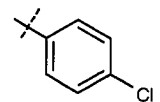
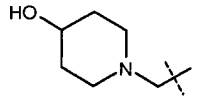
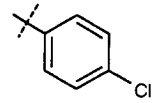
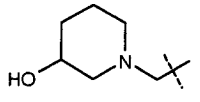
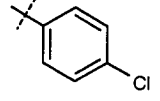
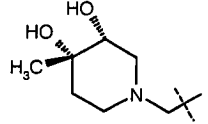
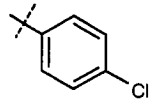
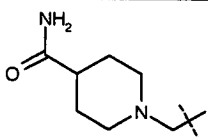
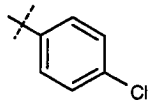
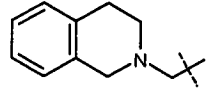
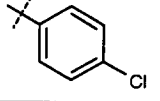
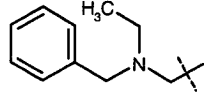
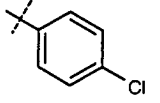
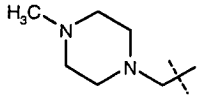
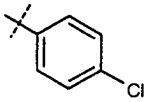
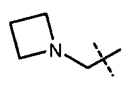
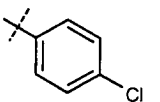
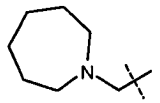
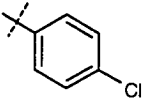
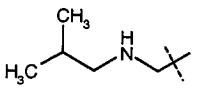
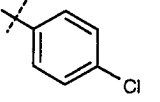
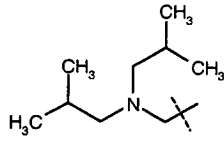
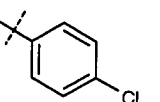
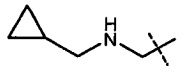
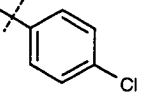
3.20		-H	-H		CH
3.21		-H	-H		CH
3.22		-H	-H		CH
3.23		-H	-H		CH
3.24		-H	-H		CH
3.25		-H	-H		CH
3.26		-H	-H		CH
3.27		-H	-H		CH
3.28		-H	-H		CH
3.29		-H	-H		CH
3.30		-H	-H		CH
3.31		-H	-H		CH
3.32		-H	-H		CH

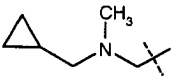
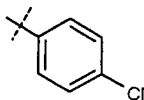
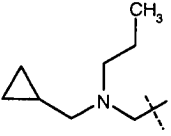
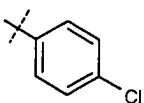
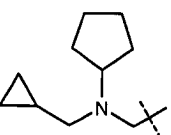
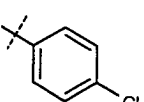
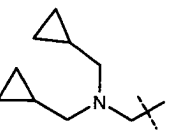
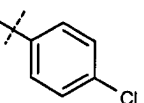
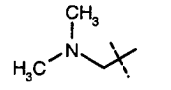
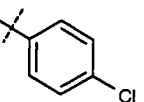
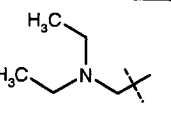
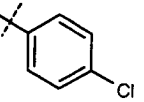
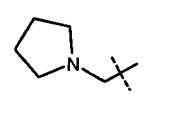
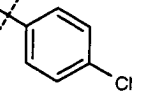
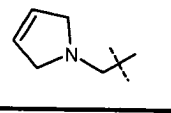
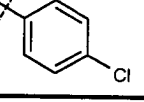
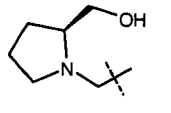
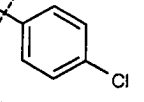
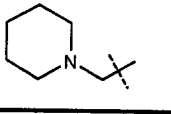
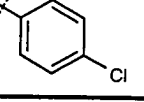
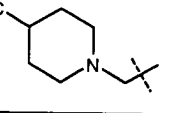
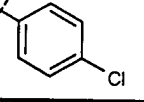
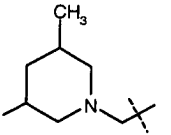
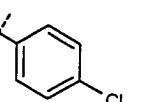
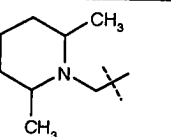
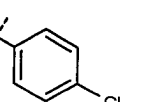
3.33		-H	-H		CH
3.34		-H	-H		CH
3.35		-H	-H		CH
3.36		-H	-H		CH
3.37		-H	-H		CH
3.38		-H	-H		CH
3.39		-H	-H		CH
3.40		-H	-H		CH
3.41		-H	-H		CH
3.42		-H	-H		CH
3.43		-H	-H		CH
3.44		-H	-H		CH
3.45		-H	-H		CH

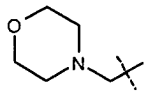
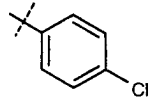
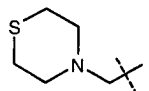
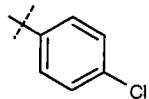
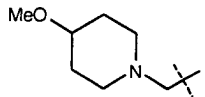
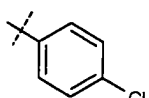
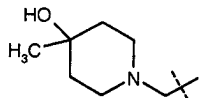
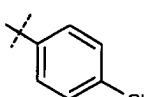
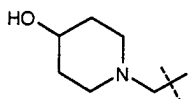
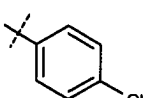
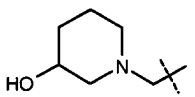
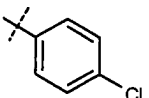
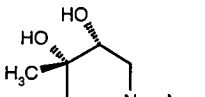
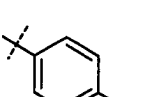
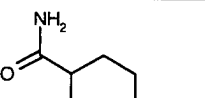
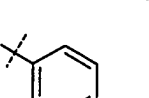
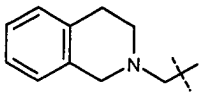
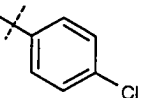
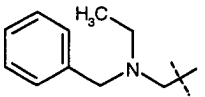
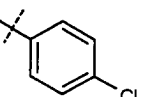
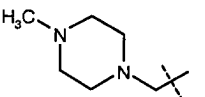
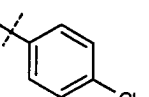
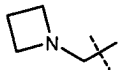
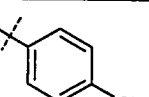
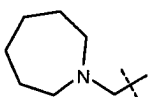
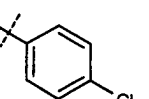
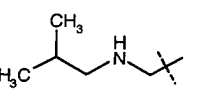
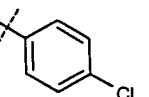
3.46		-Cl	-H		CH
3.47		-Cl	-H		CH
3.48		-Cl	-H		CH
3.49		-Cl	-H		CH
3.50		-Cl	-H		CH
3.51		-Cl	-H		CH
3.52		-Cl	-H		CH
3.53		-Cl	-H		CH
3.54		-Cl	-H		CH
3.55		-Cl	-H		CH
3.56		-Cl	-H		CH
3.57		-Cl	-H		CH
3.58		-Cl	-H		CH
3.59		-Cl	-H		CH

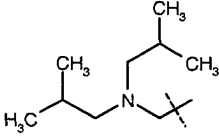
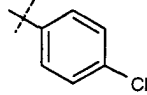
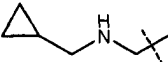
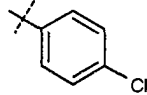
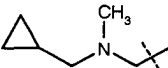
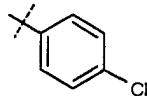
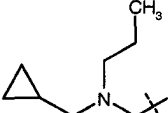
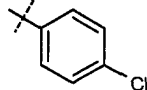
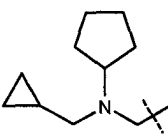
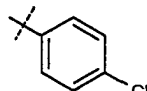
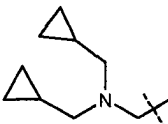
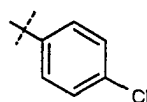
3.60		-Cl	-H		CH
3.61		-Cl	-H		CH
3.62		-Cl	-H		CH
3.63		-Cl	-H		CH
3.64		-Cl	-H		CH
3.65		-Cl	-H		CH
3.66		-Cl	-H		CH
3.67		-Cl	-H		CH
3.68		-Cl	-H		CH
3.69		-Cl	-H		CH
3.70		-Cl	-H		CH
3.71		-Cl	-H		CH
3.72		-Cl	-H		CH

3.73		-Cl	-H		CH
3.74		-Cl	-H		CH
3.75		-H	-H		N
3.76		-H	-H		N
3.77		-H	-H		N
3.78		-H	-H		N
3.79		-H	-H		N
3.80		-H	-H		N
3.81		-H	-H		N
3.82		-H	-H		N
3.83		-H	-H		N
3.84		-H	-H		N
3.85		-H	-H		N

3.86		-H	-H		N
3.87		-H	-H		N
3.88		-H	-H		N
3.89		-H	-H		N
3.90		-H	-H		N
3.91		-H	-H		N
3.92		-H	-H		N
3.93		-H	-H		N
3.94		-H	-H		N
3.95		-H	-H		N
3.96		-H	-H		N
3.97		-H	-H		N
3.98		-H	-H		N

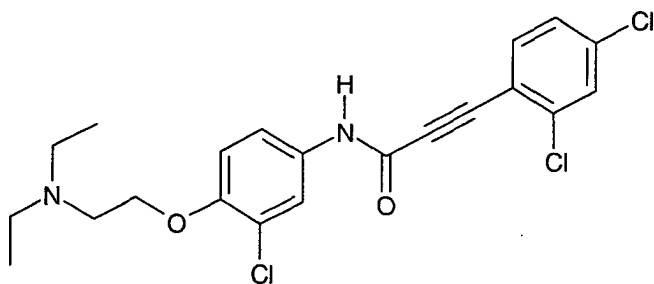
3.99		-H	-H		N
3.100		-H	-H		N
3.101		-H	-H		N
3.102		-H	-H		N
3.103		-Cl	-H		N
3.104		-Cl	-H		N
3.105		-Cl	-H		N
3.106		-Cl	-H		N
3.107		-Cl	-H		N
3.108		-Cl	-H		N
3.109		-Cl	-H		N
3.110		-Cl	-H		N
3.111		-Cl	-H		N

3.112		-Cl	-H		N
3.113		-Cl	-H		N
3.114		-Cl	-H		N
3.115		-Cl	-H		N
3.116		-Cl	-H		N
3.117		-Cl	-H		N
3.118		-Cl	-H		N
3.119		-Cl	-H		N
3.120		-Cl	-H		N
3.121		-Cl	-H		N
3.122		-Cl	-H		N
3.123		-Cl	-H		N
3.124		-Cl	-H		N
3.125		-Cl	-H		N

3.126		-Cl	-H		N
3.127		-Cl	-H		N
3.128		-Cl	-H		N
3.129		-Cl	-H		N
3.130		-Cl	-H		N
3.131		-Cl	-H		N

Beispiel 4.1:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.1.a. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

[0299] Zu einer Lösung von 35 g (0,202 mol) 2-Chlor-4-nitro-phenol in 350 ml DMF werden 112 g (0,81 mol) Kaliumcarbonat zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 35 g (0,203 mol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-aminhydrochlorid versetzt und drei Stunden bei 80 °C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand auf 1000 ml Wasser gegossen und diese Mischung dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 49,6 g (90 % d. Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 273 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 273

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

4.1.b. [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

[0300] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in Methanol in einer Reaktionszeit von 4,5 Stunden.

Ausbeute: 36,12 g (81,8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242,75)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245

R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

4.1.c. (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid

[0301] Eine Reaktionsmischung aus 0,34 g (1,58 mmol) (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure und 0,14 ml (1,9 mmol) Thionylchlorid in 15 ml absolutem Toluol wird drei Stunden bei 70 °C gerührt und anschließend eingengt. Der Rückstand wird in absolutem Toluol aufgenommen und die Lösung bis zur Trockne eingengt. Dieser Vorgang wird anschließend noch einmal wiederholt und der Rückstand roh weiter umgesetzt.

4.1.d. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0302] 0,37 g (1,58 mmol) (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid werden in 15 ml absolutem Toluol gelöst und unter Eiskühlung mit 0,77 g (3,16 mmol) [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin, gelöst in 10 ml absolutem Toluol, versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester und verdünnter wässriger Ammoniaklösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol= 9:1). Das erhaltene Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,21 g (30,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 98-100°C

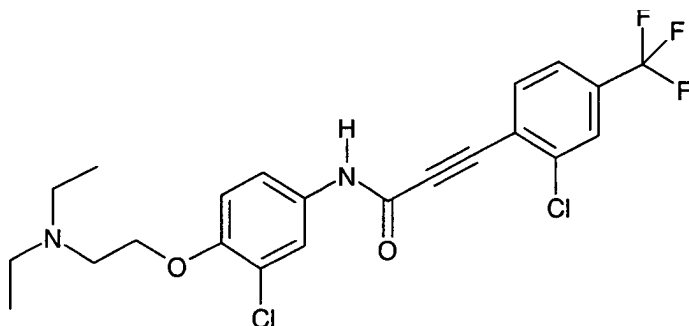
$C_{21}H_{21}Cl_3N_2O_2$ (M= 439,77)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 4.2:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.2.a. (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäurechlorid

[0303] Hergestellt analog Beispiel 4.1.c aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure. Die Verbindung wird roh weiter umgesetzt.

4.2.b. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0304] Hergestellt analog Beispiel 4.1.d aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäurechlorid und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,26 g (27,5 % d. Theorie)

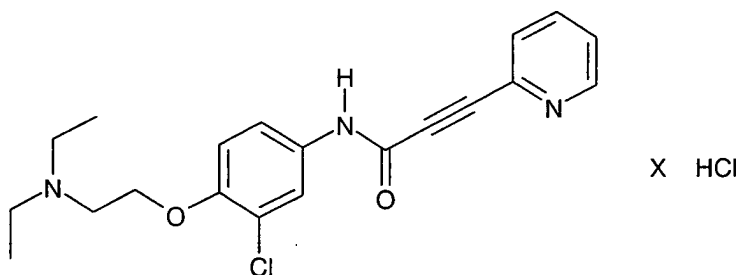
$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 473,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 4.3:

3-Pyridin-2-yl-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



4.3.a. Pyridin-2-yl-propionsäure

[0305] Zu einer Lösung von 1 g (9,7 mmol) 2-Ethynylpyridin in 30 ml absolutem THF werden bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 6,3 ml n-Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) zugetropft und 30 Minuten gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird portionsweise Trockeneis zugesetzt und man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand unter Eiskühlung in 10 ml 1N Salzsäure aufgenommen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Isopropanol und Diethylether gespült und im Vakuumtrockenschrank bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet.

Ausbeute: 0,6 g (42 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: $130\text{ }^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$ (M= 147,13)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 148 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 148

4.3.b. 3-Pyridin-2-yl-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

[0306] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus Pyridin-2-yl-propionsäure und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,37 g (53,3 % d. Theorie)

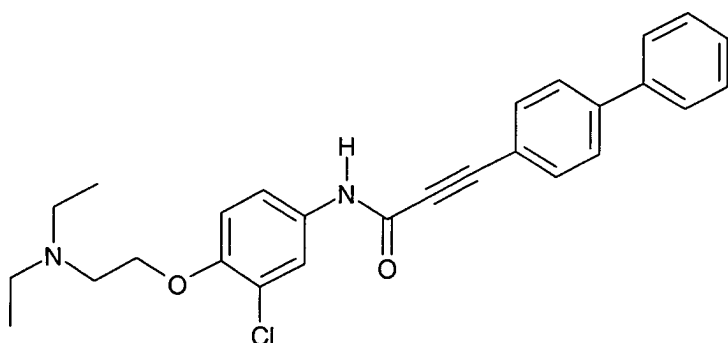
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (M= 408,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 372/374 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 372/374

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 4.4:

3-Biphenyl-4-yl-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.4.a. 3-Biphenyl-4-yl-2,3-dibrom-propionsäure

[0307] Hergestellt analog Beispiel 3.4.a aus 3-Biphenyl-4-yl-acrylsäure.

Ausbeute: 5 g (91,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: $200\text{--}203\text{ }^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ (M= 384,07)

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

4.4.b. Biphenyl-4-yl-propionsäure

[0308] Hergestellt analog Beispiel 3.4.b aus 3-Biphenyl-4-yl-2,3-dibrom-propionsäure.

Ausbeute: 2,8 g (96,8 % d. Theorie)

$C_{15}H_{10}O_2$ (M= 222,24)

Schmelzpunkt: 170°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

4.4.c. Biphenyl-4-yl-propionsäurechlorid

[0309] Hergestellt analog Beispiel 4.1.c aus Biphenyl-4-yl-propionsäure. Die Verbindung wird roh weiter umgesetzt.

4.4.d. 3-Biphenyl-4-yl-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0310] Hergestellt analog Beispiel 4.1.d aus Biphenyl-4-yl-propionsäurechlorid und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,28 g (31,3 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 105-108°C

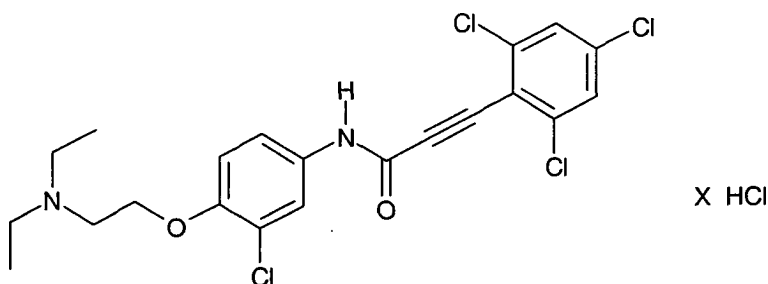
$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 446,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 4.5:

3-(2,4,6-Trichlor-phenyl)-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



4.5.a. Triphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylethynyl)-silan

[0311] In einer Argonatmosphäre werden 9 g (34,6 mmol) 1-Brom-2,4,6-trichlorbenzol, 9,8 g (34,45 mmol) Triphenylsilylacetylen und 15 ml Triethylamin in 100 ml absolutem Dioxan gelöst und bei 90 °C mit 0,2 g (1,04 mmol) Kupfer(I)iodid und 1,2 g (1,04 mmol) Tetrakistriphenylphosphinpalladium versetzt und 20 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Toluol= 5:1). Das Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuumtrockenschrank bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 6,9 g (43 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 115-120°C

$C_{26}H_{17}Cl_3Si$ (M= 463,87)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465/467/469

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 463/465/467/469

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Toluol= 4:1)

4.5.b. 1,3,5-Trichlor-2-ethinyl-benzol

[0312] Eine Reaktionsmischung aus 5 g (10,8 mmol) Triphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylethynyl)-silan und 4,2 g (16,2 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid in 50 ml absolutem THF wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether und Wasser aufgenommen und extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Toluol= 9:1).

Ausbeute: 0,46 g (20,7 % d. Theorie)
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Toluol= 9:1)

4.5.c. (2,4,6-Trichlor-phenyl)-propinsäure

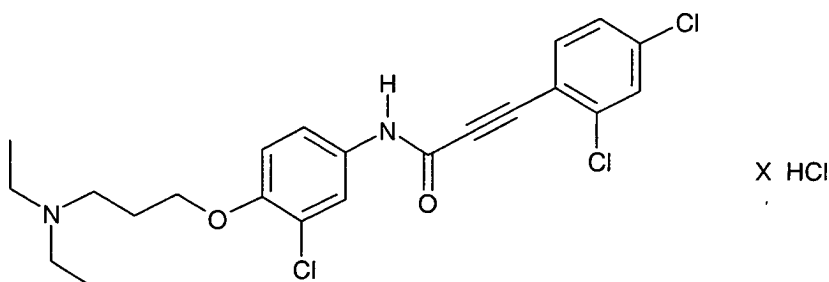
[0313] Hergestellt analog Beispiel 4.3.a aus Triphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylethynyl)-silan und Trockeneis.
 Ausbeute: 3,3 g (77,7 % d. Theorie)
 Schmelzpunkt: 170-175°C
 $C_9H_3Cl_3O_2$ (M= 249,48)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249/251/253 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249/251/253
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 50:10:1)

4.5.d. 3-(2,4,6-Trichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

[0314] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus (2,4,6-Trichlor-phenyl)-propinsäure und [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.
 Ausbeute: 0,72 g (82,9 % d. Theorie)
 Schmelzpunkt: 188-191 °C
 $C_{21}H_{20}Cl_4N_2O_2 \times HCl$ (M= 510,67)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475/477/479/481
 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475/477/479/481
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak=90:10:0,1)

Beispiel 4.6:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



4.6.a. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin

[0315] Zu einer Lösung von 5,3 g (30 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol und 4,3 g (33 mmol) 3-Diethylamino-propan-1-ol in 50 ml DMF werden bei 0 °C 1,6 g (33 mmol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) zugesetzt und zwei Stunden gerührt. Im Anschluss wird auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak= 9:1:0,1).
 Ausbeute: 8 g (93 % d. Theorie)
 $C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 286,76)
 R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:0,1)

4.6.b. [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin

[0316] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin in Methanol in einer Reaktionszeit von 8 Stunden.
 Ausbeute: 6,7 g (93,5 % d. Theorie)
 $C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256,77)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

4.6.c. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

[0317] Hergestellt analog Beispiel 3.4.c aus [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin und (2,4-Di-

chlor-phenyl)-propinsäure

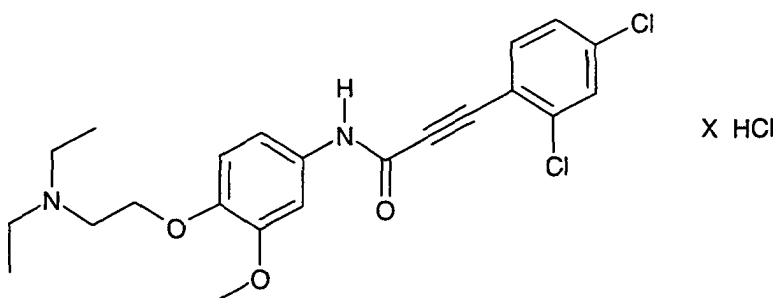
Ausbeute: 0,62 g (84,3 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 180-185°C

 $C_{22}H_{23}Cl_3N_2O_2 \times HCl$ (M= 490,26)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457/459gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455/457/459R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

Beispiel 4.7:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



4.7.a. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

[0318] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid und [2-(2-Methoxy-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

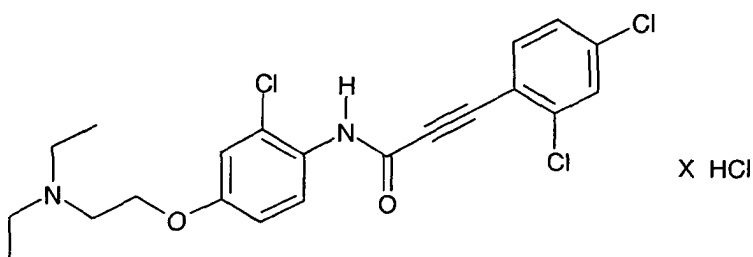
Ausbeute: 0,25 g (31,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 205-207°C

 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_3 \times HCl$ (M= 471,81)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437/439 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437/439R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

Beispiel 4.8:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[2-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.8.a. (2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl)-diethyl-amin

[0319] Hergestellt analog Beispiel 4.1.a aus 3-Chlor-4-nitro-phenol und (2-Chlor-ethyl)-diethyl-aminhydrochlorid.

Ausbeute: 1,25 g (79,5 % d. Theorie)

 $C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272,73)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 273/275R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

4.8.b. [2-(3-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

[0320] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus [2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in Essigsäureethylester.

Ausbeute: 1,05 g (95,4 % d. Theorie)

 $C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M=242,75)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245
 R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 90:10)

4.8.c. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[2-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid

[0321] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäurechlorid und [2-(3-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 0,53 g (65,5 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 128-130°C

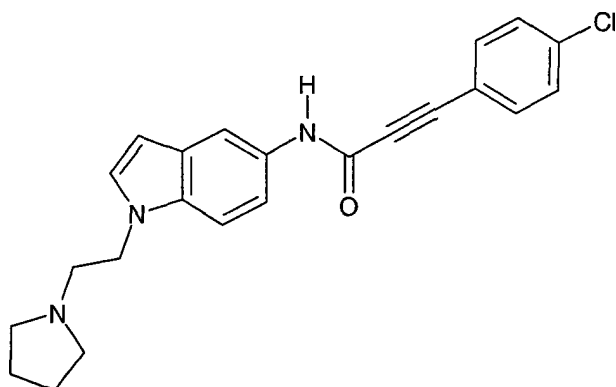
C₂₁H₂₁Cl₃N₂O₂ X HCl (M= 476,23)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 439/441/443

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 50:10:0,1)

Beispiel 4.9:

3-(4-Chlor-phenyl)-propincarbonsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-5-yl]-amid



4.9.a. 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

[0322] Eine Reaktionsmischung aus 16,22 g (0,1 mol) 5-Nitroindol, 35 g (0,205 mol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid und 51 g (0,369 mol) Kaliumcarbonat in 500 ml DMF wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 25 g (96,3 % d. Theorie)

C₁₄H₁₇N₃O₂ (M=259,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

4.9.b. 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

[0323] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b aus 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol in THF als Solvens.

Ausbeute: 0,83 g (93,9 % d. Theorie)

C₁₄H₁₉N₃ (M= 229,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 230 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 230

R_F-Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

4.9.c. 3-(4-Chlor-phenyl)-propincarbonsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-5-yl]-amid

[0324] Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol und (4-Chlor-phenyl)-propinsäure in THF als Lösungsmittel.

Ausbeute: 186 mg (47,5 % d. Theorie)

C₂₃H₂₂ClN₃O (M= 391,90)

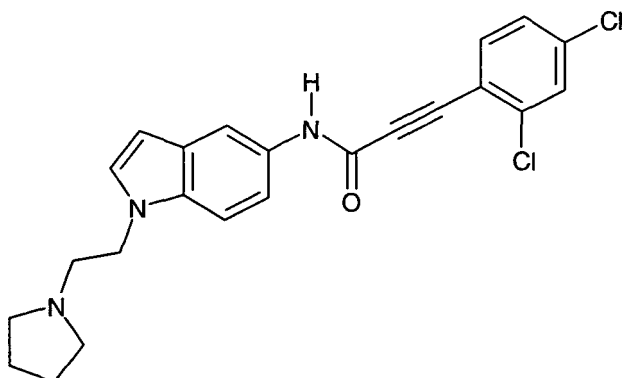
Schmelzpunkt: 135-144°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 393/394 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 393/394

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 4.10:

3-(4-Chlor-phenyl)-propincarbonsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-5-yl]-amid



[0325] Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1 H-indol und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure in THF als Lösungsmittel.

Ausbeute: 133 mg (31,2 % d. Theorie)

$C_{23}H_{21}Cl_2N_3O$ (M= 426,34)

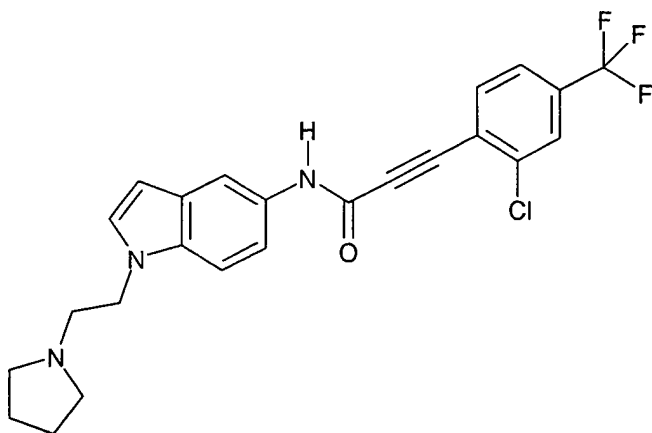
Schmelzpunkt: 127-129°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428/430 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428/430

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 4.11:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propincarbonsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-5-yl]-amid



4.11.a. (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäureethylester

[0326] Eine Reaktionsmischung aus 0,556 ml (5,42 mmol) Propinsäureethylester, 875 mg (2,8 mmol) 3-Chlor-4-iod-benzotrifluorid, 214 mg (0,3 mmol) Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid, 57,1 mg (0,3 mmol) Kupfer(I)iodid und 1,17 g (3,6 mmol) Cäsiumcarbonat in 50 ml THF wird entgast und in einer Argonatmosphäre 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,65 g (43,3 % d. Theorie)

$C_{12}H_8ClF_3O_2$ (M= 276,64)

ber.: Molpeak: (M+H)⁺: 277/279 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 277/279

4.11.b. (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure

[0327] 0,65 g (1,175 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäureethylester werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml 2M Natronlauge versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die

wässrige Phase wird mit 2 ml 1M Salzsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,14 g (48 % d. Theorie)

$C_{10}H_4ClF_3C_2$ (M= 248,59)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 247/249 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 247/249

R_F-Wert: 0.09 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester=4:1)

4.11.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-5-yl]-amid

[0328] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f aus 5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol und (2-Chlor-4-trifluorphenyl)-propionsäure.

Ausbeute: 160 mg (66,5 % d. Theorie)

$C_{24}H_{21}ClF_3N_3O$ (M= 459,90)

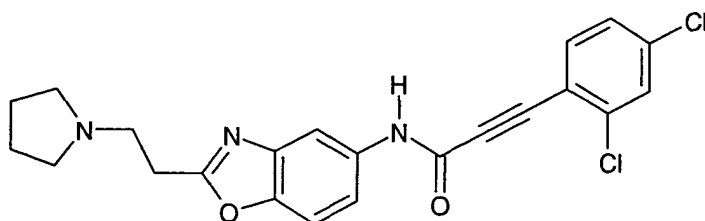
Schmelzpunkt: 200-205°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol= 90:10:)

Beispiel 4.12:

3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propionsäure-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol-5-yl]-amid



4.12.a. 5-Nitro-2-vinyl-benzoxazol

[0329] Eine Reaktionsmischung aus 1,54 g (10 mmol) 2-Amino-4-nitrophenol, 1,36 g (10 mmol) 3-Chlorpropionsäureethylester und 20 g Polyphosphorsäure wird zwei Stunden bei 170°C gerührt. Im Anschluss wird der Ansatz durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei Raumtemperatur neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 20:1).

Ausbeute: 0,3 g (15,8 % d. Theorie)

$C_9H_6N_2O_3$ (M= 190,16)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 191 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 191

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

4.12.b. 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol

[0330] Eine Lösung von 1 g (5,25 mmol) 5-Nitro-2-vinyl-benzoxazol und 0,66 ml (8 mmol) Pyrrolidin in 8 ml Ethanol wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1).

Ausbeute: 0,74 g (53,9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}N_3O_3$ (M= 261,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 262 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 262

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

4.12.c. 5-Amino-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol

[0331] Eine Reaktionsmischung aus 0,74 g (2,83 mmol) 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol und 0,1 g Palladium (auf Aktivkohle 10%ig) in 20 ml Ethanol wird drei Stunden bei 3 bar und 20°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 0,6 g (91,6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{17}N_3O$ (M= 231,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,1)

4.12.d. 3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-5-yl]-amid

[0332] Hergestellt analog Beispiel 3.1.e aus 5-Amino-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoxazol und (2,4-Dichlor-phenyl)-propinsäure.

Ausbeute: 43 mg (33,1 % d. Theorie)

C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₂ (M=428,32)

Schmelzpunkt: 130°C

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432

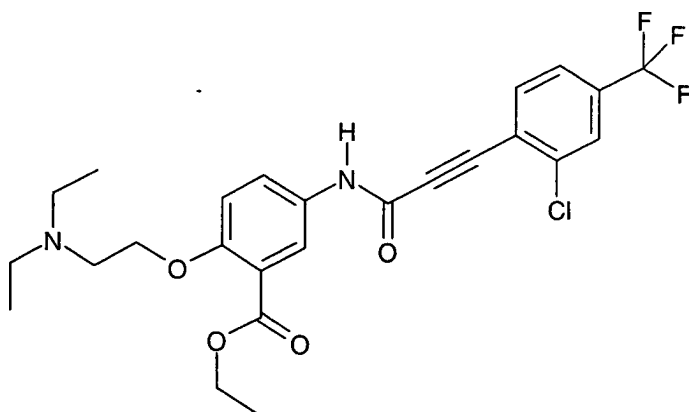
C₁₃H₁₇N₃O (M=231,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak= 10:1:0,1)

Beispiel 4.13

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-ethoxycarbonyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.13.a. 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-ethylester

[0333] 1,06 g (5,00 mmol) 2-Fluor-5-nitro-benzoesäureethylester und 0,58 ml (5,00 mmol) 2-Diethylaminoethanol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0 °C 0,36 g (7,45 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig) zugegeben. Das Gemisch wird 45 Minuten bei 0 °C gerührt, auf Eiswasser gegossen und schließlich dreimal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester 4.1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 0,30 g (19 % der Theorie)

C₁₅H₂₂N₂O₅ (M= 310,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311

R_F-Wert: 0,1 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 4:1)

4.13.b. 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester

[0334] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 0,30 g 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-ethylester in Essigsäureethylester.

Ausbeute: 0,27 g (100 % der Theorie)

C₁₅H₂₄N₂O₃ (M= 280,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 281 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281

R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 39:1:0,1)

4.13.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-ethoxycarbonyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0335] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 99 mg (0,40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 120 mg (0,44 mmol) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester.

Ausbeute: 44 mg (22 % der Theorie)

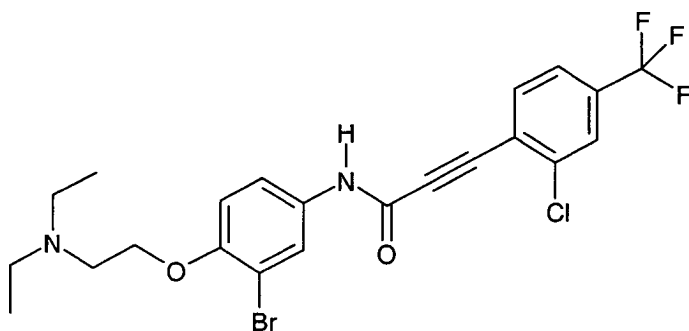
C₂₅H₂₆ClF₃N₂O₄ (M= 510,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 511/513 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 511/513

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.14

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.14.a. [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

[0336] Hergestellt analog Vorschrift 4.13.a. ausgehend von 0,66 g (2,00 mmol) 2-Brom-1-fluor-4-nitro-benzol und 0,40 ml (3,00 mmol) 2-Diethylamino-ethanol.

Ausbeute: 0,95 g (100 % der Theorie)

C₁₂H₁₇BrN₂O₃ (M= 317,185)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel, Dichlormethan (Methanol 9:1)).

4.14.b. 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

[0337] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1,10 g (3,47 mmol) [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in Essigsäureethylester.

Ausbeute: 0,58 g (58 % der Theorie)

C₁₂H₁₉BrN₂O (M= 287,202)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.14.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

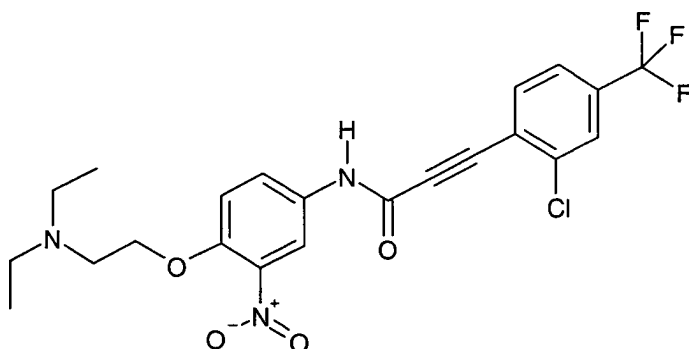
[0338] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 450 mg (1,80 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethylphenyl)-propinsäure und 550 mg (1,92 mmol) 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 370 mg (40 % der Theorie)

C₂₂H₂₁BrClF₃N₂O₂ (M= 517,77)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 517/519/521 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 517/519/521R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Beispiel 4.15

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-nitro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.15.a. N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

[0339] Zu einer Lösung von 1,52 g (6,07 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid in 25 mL konz. Schwefelsäure werden bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise 0,74 g (7,29 mmol) Kaliumnitrat zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ein Gemisch aus Eis und konzentriertem wässrigen Ammoniak gegossen und die wässrige Phase mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 1,8 g (100 % der Theorie)

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (M= 295,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296

R_F-Wert: 0,50 (Alox, Dichlormethan/Methanol 39:1).

4.15.b. 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin

[0340] Eine Lösung von 1,85 g (6,26 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid in halb-konzentrierter wässriger Salzsäure wird 2 Stunden bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt, mit Eis und konzentriertem wässrigen Ammoniak basisch gestellt und die wässrige Phase mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1,38 g (87% der Theorie)

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (M= 253,30)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254

R_F-Wert: 0,68 (Alox, Dichlormethan/Methanol 39:1).

4.15.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-nitro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0341] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 450 mg (1,80 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethylphenyl)-propinsäure und 500 mg (1,98 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin.

Ausbeute: 590 mg (68 % der Theorie)

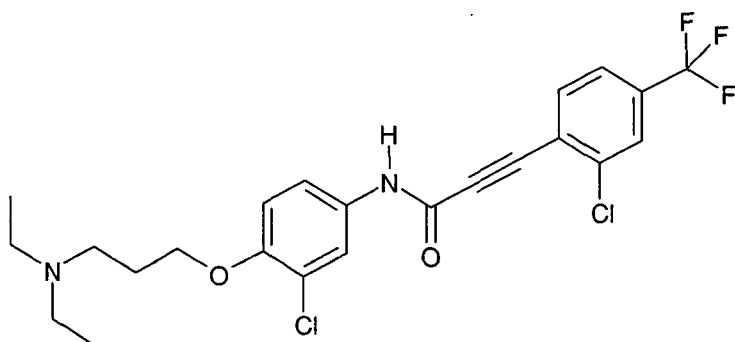
$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (M= 483,87)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 484/486 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 484/486

R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.16:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-amid-formiat



[0342] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 99 mg (0,40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethylphenyl)-propinsäure und 110 mg (0,44 mmol) [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 49 mg (25 % der Theorie)

Schmelzpunkt: $112\text{--}116\text{ }^{\circ}\text{C}$

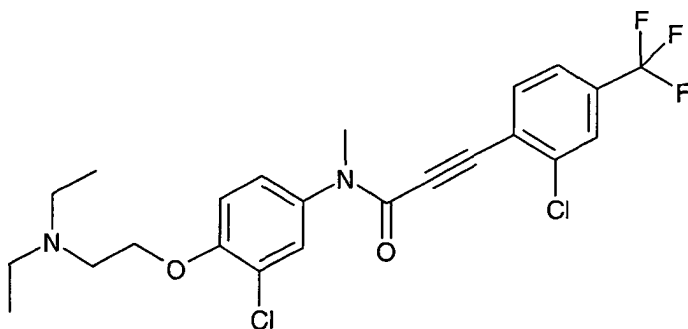
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{CH}_2\text{O}_2$ (M= 533,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.17:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylamid



4.17.a. [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

[0343] Hergestellt analog Vorschrift 3.1.c. ausgehend von 3,00 g (12,4 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 2,97 g (13,6 mmol) Di-tert-butyl-pyrocbonat in Dichlormethan.

Ausbeute: 2,85 g (67 % der Theorie)

$C_{17}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 342,86)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 343/345 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 343/345

4.17.b. [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylamin

[0344] Hergestellt analog Beispiel 3.1.d. aus 2,85 g (8,31 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert.butyl-ester mit 10,63 ml (24,9 mmol) 10-prozentiger Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 0,72 g (34 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256,77)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259

R_f-Wert: 0,80 (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1).

4.17.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylamid

[0345] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 99 mg (0,40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethylphenyl)-propinsäure und 110 mg (0,44 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylamin.

Ausbeute: 54 mg (28 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 97-100 °C

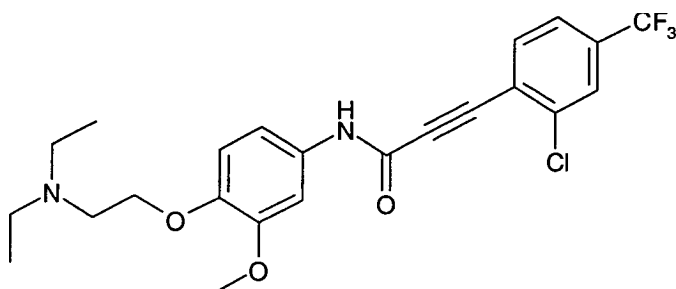
$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 487,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489/491

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.18:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid-hydrochlorid



[0346] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 75 mg (0,30 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethylphenyl)-propinsäure

und 79 mg (0,33 mmol) [2-(2-Methoxy-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 14 mg (10 % der Theorie)

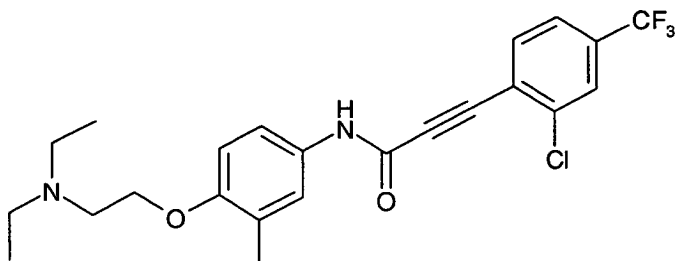
$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M= 468,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.19:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.19.a. Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

[0347] Zu einer Lösung von 2,70 g (17,4 mmol) 2-Fluor-5-nitro-toluol und 2,54 ml (19,2 mmol) 2-Diethylaminoethanol in 50 mL DMF werden unter Argonatmosphäre bei 0 °C 0,92 g (19,2 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 0 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Anschließend wird durch Kieselgel-Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 3,1 g (71 % der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M= 252,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253

R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

4.19.b. 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin

[0348] 3,10 g (12,3 mmol) Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin werden in 250 mL Essigester gelöst, 0,55 g Raney-Nickel zugegeben und das Gemisch 36 Stunden bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 2,70 g (99% der Theorie)

$C_{13}H_{22}N_2O$ (M= 222,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 223 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 223

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

4.19.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0349] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus 75 mg (0,30 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethylphenyl)-propinsäure und 73 mg (0,33 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin.

Ausbeute: 134 mg (99 % der Theorie)

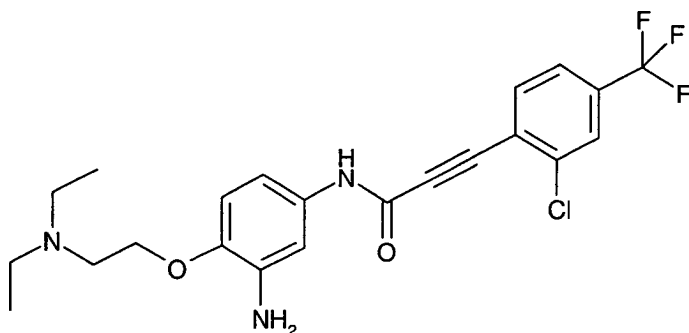
$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 452,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455

R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.20

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



[0350] Zu einer Lösung von 250 mg (0,52 mmol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-nitro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid in 50 ml Ethylacetat werden bei Raumtemperatur 870 mg (10,3 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 1,17 g (5,17 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat gegeben. Das Gemisch wird zwölf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man Wasser zu und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 39:1).

Ausbeute: 100 mg (43 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 127-130 °C

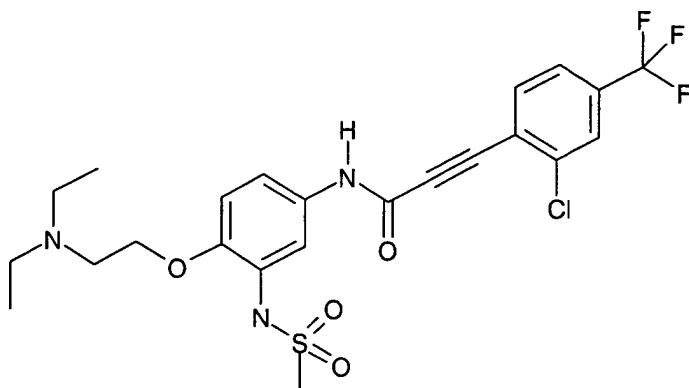
$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$ (M= 453,89)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456

R_F-Wert: 0,60 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 39:1)

Beispiel 4.21:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-methansulfonylamino-phenyl]-amid



[0351] Zu einer Lösung von 0,1 g (0,22 mmol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid in 5 ml Pyridin werden bei 0 °C 0,019 ml (0,242 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 101 mg (86,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 57-60 °C

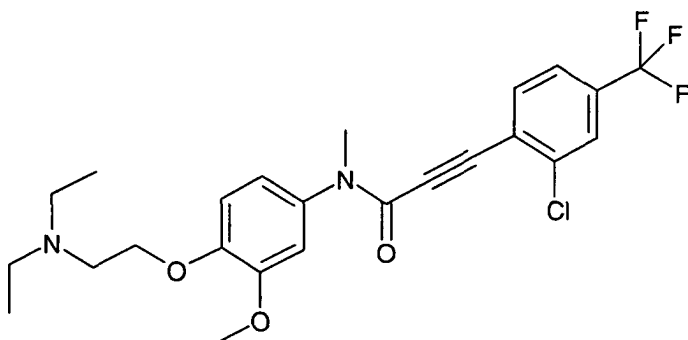
$C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_4S$ (M= 531,98)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 532/534 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 532/534

R_F-Wert: 0,32 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.22:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amid



4.22.a. [4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-carbaminsäuretertiärbutylester

[0352] Hergestellt analog 3.1.c aus 4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin.

Ausbeute: 0,26 g (91,6 % der Theorie)

 $C_{18}H_{30}N_2O_4$ (M= 338,45)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 339 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 339R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

4.22.b. [4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amin

[0353] Hergestellt analog 3.1.d aus [4-(3-Diethylamino-propoxy)-3-methoxy-phenyl]-carbaminsäuretertiärbutylester.

Ausbeute: 0,08 g (44,7 % der Theorie)

 $C_{14}H_{24}N_2O_2$ (M= 252,36)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253

4.22.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amid

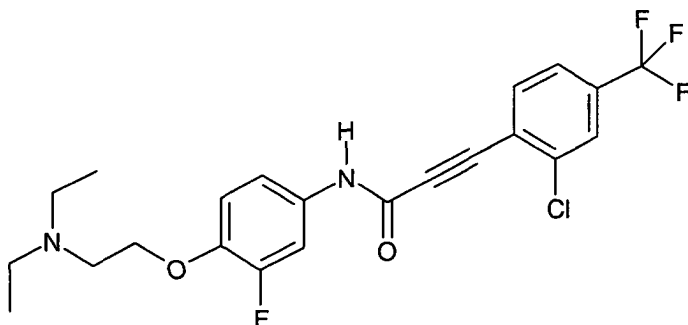
[0354] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und [4-(3-Diethylamino-propoxy)-3-methoxy-phenyl]-methyl-amin.

Ausbeute: 33 mg (30 % der Theorie)

 $C_{24}N_6ClF_3N_2O_3$ (M= 482,93)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485R_F-Wert: 0,43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.23:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenyl]-amid



4.23.a. [Diethyl-[3-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

[0355] Hergestellt analog 4.6.a aus 3,4-Difluor-nitrobenzol und 2-Diethylaminoethanol.

Ausbeute: 6,94 g (87,4 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}FN_2O_3$ (M= 256,27)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257

R_F-Wert: 0,46 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

4.23.b. 4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenylamin

[0356] Hergestellt analog 3.1.b aus [Diethyl-[3-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin.

Ausbeute: 5,93 g (97,1 % der Theorie)

$C_{12}H_{19}FN_2O$ (M= 226,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 229 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227

R_F-Wert: 0,33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

4.23.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[4-(3-diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenyl]-amid

[0357] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 4-(3-Diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenylamin.

Ausbeute: 0,14 g (33,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 85-88 °C

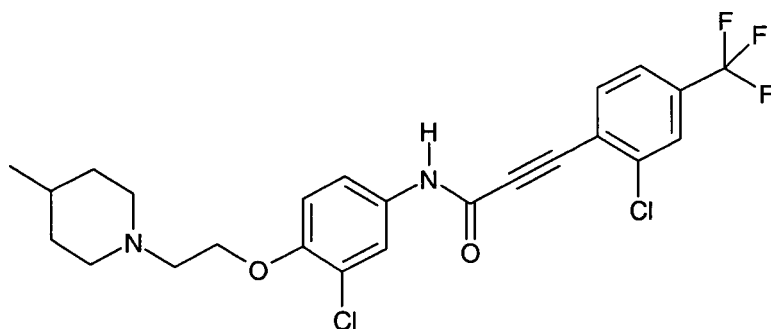
$C_{22}H_{21}ClF_4N_2O_2$ (M= 456,87)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.24:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid



4.24.a. 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

[0358] Eine Reaktionsmischung aus 7,8 g (27,81 mmol) 1-(2-Brom-ethoxy)-2-chlor-4-nitro-benzol und 10,14 ml (84 mmol) 4-Methylpiperidin in 100 ml Dichlormethan wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung durch Säulenchromatographie an 400 g Alox Akt. II-III (Eluens: Dichlormethan/Methanol=49:1) gereinigt.

Ausbeute: 6,9 g (83 % der Theorie)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 298,77)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 209/301 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 209/301

R_F-Wert: 0,48 (Alox, Petroether/Essigsäureethylester = 3:1)

4.24.b. 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

[0359] Hergestellt analog 3.1.b aus 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 3,66 g (59 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}ClN_2O$ (M= 268,78)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

R_F-Wert: 0,52 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

4.24.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid

[0360] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und

3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin.

Ausbeute: 0,33 g (66 % der Theorie)

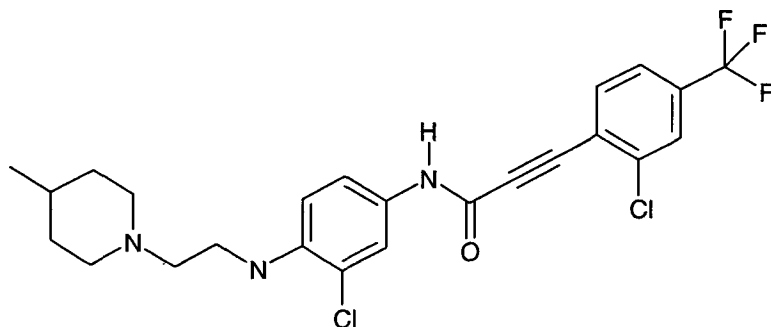
$C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 499,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 499/501/503 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 499/501/503

R_F-Wert: 0,68 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

Beispiel 4.25:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-amid



4.25.a. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin

[0361] Eine Lösung aus 12,02 g (32,45 mmol) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin in 100 ml DMF wird mit 17,94 g (64,82 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß werden 5,81 g (32,45 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol zugesetzt und die Reaktionsmischung 18 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und der kristalline Rückstand abfiltriert.

Ausbeute: 8,85 g (91,6 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ (M= 297,78)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300

4.25.b. 2-Chlor-N¹-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzol-1,4-diamin

[0362] Hergestellt analog 3.1.b aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin.

Ausbeute: 7 g (89,3 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}ClN_3$ (M= 267,80)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270

R_F-Wert: 0,6 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

4.25.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-amid

[0363] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 2-Chlor-N¹-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzol-1,4-diamin.

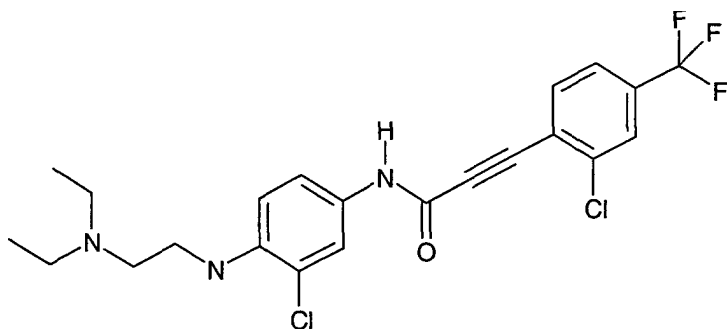
Ausbeute: 0,35 g (70,2 % der Theorie)

$C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_3O$ (M= 498,38)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457

Beispiel 4.26:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-amid-formiat



4.26.a. N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethan-1,2-diamin

[0364] Hergestellt analog 4.25.a aus N¹,N¹-Diethyl-ethan-1,2-diamin und 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol.

Ausbeute: 9,2 g (99,1 % der Theorie)

C₁₂H₁₈ClN₃O₂ (M= 271,74)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274

R_F-Wert: 0,72 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

4.26.b. 2-Chlor-N¹-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin

[0365] Hergestellt analog 3.1.b aus N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethan-1,2-diamin.

Ausbeute: 6,15 g (78 % der Theorie)

C₁₂H₂₀ClN₃ (M= 241,76)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244

R_F-Wert: 0,62 (Alox, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

4.26.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-amid-formiat

[0366] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 2-Chlor-N¹-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin.

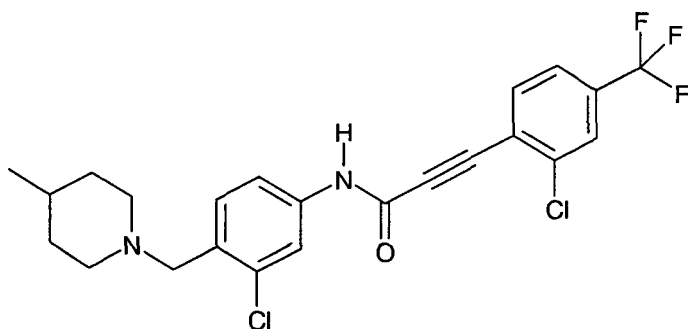
Ausbeute: 0,17 g (32,8 % der Theorie)

C₂₂H₂₂Cl₂F₃N₃O x HCOOH (M= 518,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 472/474/476 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 472/474/476

Beispiel 4.27:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid



4.27.a. 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin

[0367] Zu 2 ml (16,22 mmol) 4-Methylpiperidin werden bei Raumtemperatur 1 g (4,85 mmol 2-Chlor-4-nitrobenzylchlorid langsam zugetropft und 15 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und

eingengt.

Ausbeute: 1,3 g (99,7 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 268,74)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

R_F-Wert: 0,4 (Alox, Petrolether)

4.27.b. 3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin

[0368] Hergestellt analog 3.1.b aus 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 0,93 g (80 % der Theorie)

$C_{12}H_{20}ClN_3$ (M=241,76)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244

R_F-Wert: 0,59 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)

4.27.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-amid

[0369] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin.

Ausbeute: 25 mg (5,3 % der Theorie)

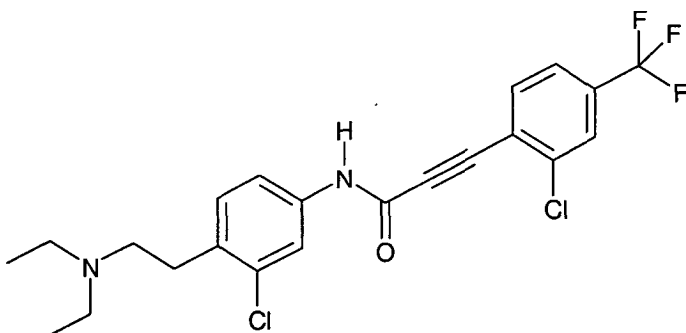
$C_{23}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M= 469,33)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471/473 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 469/471/473

R_F-Wert: 0,59 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)

Beispiel 4.28:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid



4.28.a. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid

[0370] Hergestellt analog 4.1.c aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäure. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 8,8 g (100 % der Theorie)

$C_8N_5Cl_2NO_3$ (M= 234,04)

4.28.b. 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-acetamid

[0371] Hergestellt analog 4.1.d aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid und Diethylamin in Essigsäureethylester.

Ausbeute: 3,7 g (100 % der Theorie)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_3$ (M= 270,71)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)

4.28.c. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin

[0372] Zu einer Lösung von 3,7 g (13,67 mmol) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-acetamid in 130 ml THF werden bei Raumtemperatur 65 ml (65 mmol) einer 1 M Boran-THF-Lösung zugetropft und vier Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingengt und der Rückstand mit 15 ml Methanol und 15

ml verdünnter Salzsäure versetzt. Danach wird die Mischung 15 Minuten bei 100 °C gerührt, abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Im Anschluß wird die Mischung mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox, neutral, Akt.II-III (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester= 4:1).

Ausbeute: 2,1 g (59,8 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 256,73)

R_f -Wert: 0,63 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester= 3:1)

4.28.d. 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin

[0373] Hergestellt analog 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin.

Ausbeute: 1,8 g (100 % der Theorie)

$C_{12}H_{19}ClN_2$ (M=226,75)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229

R_f -Wert: 0,63 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester= 1:1)

4.28.e. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-amid

[0374] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin.

Ausbeute: 0,21 g (46,8 % der Theorie)

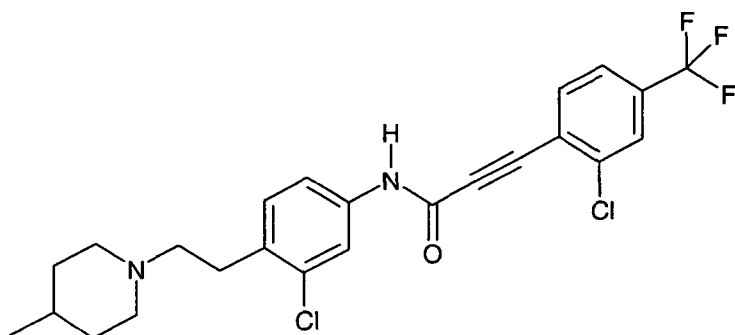
$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M= 457,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459/461 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459/461

R_f -Wert: 0,63 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester= 1:1)

Beispiel 4.29:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-amid



4.29.a. 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin

[0375] Hergestellt analog 4.28.a bis c aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid.

Ausbeute: 0,71 g (99,3 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}ClN_2$ (M= 252,79)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255

4.29.b. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-amid

[0376] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin.

Ausbeute: 0,21 g (45,3 % der Theorie)

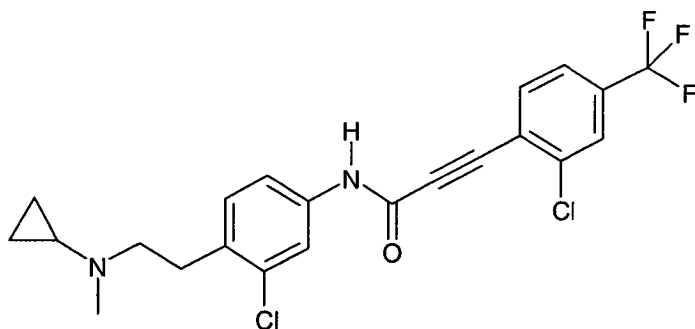
$C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 483,36)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487

R_f -Wert: 0,65 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester= 1:1)

Beispiel 4.30:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-amid



4.30.a. [(E)-2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-vinyl]-dimethyl-amin

[0377] Eine Reaktionsmischung aus 8,49 g (48 mmol) 2-Chlor-4-nitrotoluol und 15,03 ml (72,8 mmol) tert.-Butoxybis(dimethylamino)methan in 200 ml THF wird acht Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand mit Petrolether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Petrolether gespült und im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 11 g

$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ (M= 226,66)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227/229

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)

4.30.b. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetaldehyd

[0378] Zu einer Lösung von 10 g (30,88 mmol) [(E)-2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-vinyl]-dimethyl-amin in 200 ml Ethanol werden 50 ml 1N Salzsäure zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung eingeeengt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester= 3:1).

Ausbeute: 4,5 g (73 % der Theorie)

$C_8H_6ClNO_3$ (M= 199,59)

R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester= 1:1)

4.30.c. [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-cyclopropyl-methyl-amin

[0379] Zu einer Lösung von 1 g (5,01 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetaldehyd in 50 ml THF werden 1,07 g (10 mmol) N-Methyl-cyclopropylamin gegeben und anschließend 4,46 g (20 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid (95 %ig) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 120 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox, neutral, Akt.II-III (Eluens: Petrolether/Essigsäureethylester= 5:1).

Ausbeute: 0,75 g (58,8 % der Theorie)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 254,71)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257

R_F-Wert: 0,61 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester= 5:1)

4.30.d. 3-Chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenylamin

[0380] Hergestellt analog 3.1.b aus [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-cyclopropyl-methyl-amin.

Ausbeute: 0,6 g (100 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2$ (M= 224,73)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227

R_F-Wert: 0,57 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester= 1:1)

4.30.e. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenyl}-amid

[0381] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-[2-(cyclopropyl-methyl-amino)-ethyl]-phenylamin.

Ausbeute: 15 mg (3,4 % der Theorie)

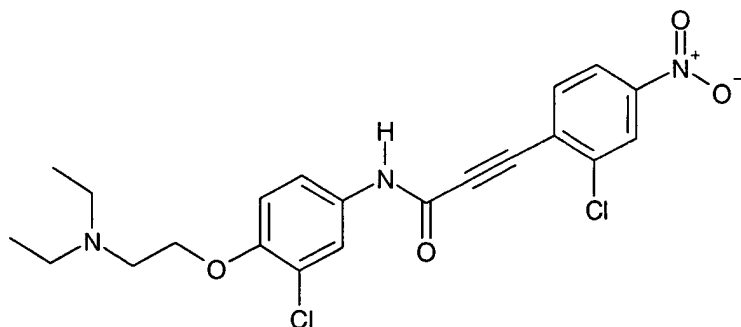
$C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_2O$ (M= 455,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457/459 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457/459

R_F-Wert: 0,3 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester= 3:1)

Beispiel 4.31:

3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.31.a. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäureethylester

[0382] Hergestellt analog 4.11.a aus 3-Chlor-4-Iod-nitrobenzol und Propinsäureethylester

Ausbeute: 1,6 g (46,5 % der Theorie)

$C_{11}H_8ClNO_4$ (M= 253,64)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1)

4.31.b. (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäure

[0383] Hergestellt analog 4.11.b aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäureethylester.

Ausbeute: 0,76 g (66,8 % der Theorie)

$C_9H_4ClNO_4$ (M= 225,59)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227

4.31.c. 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0384] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 0,49 g (54,4 % der Theorie)

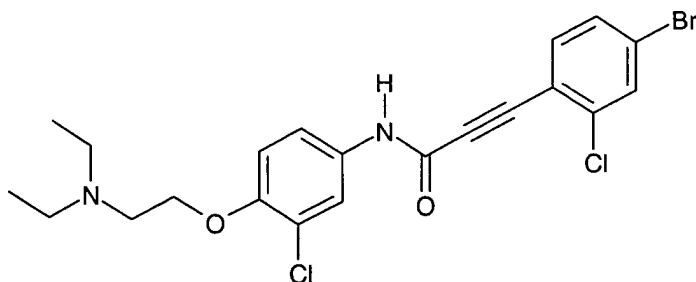
$C_{21}H_{21}Cl_2N_3O_4$ (M= 450,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450/452 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450/452

R_F-Wert: 0,36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.32:

3-(4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



4.32.a. (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäureethylester

[0385] Hergestellt analog 4.11.a aus 3-Chlor-4-Iod-brombenzol und Propinsäureethylester

Ausbeute: 0,97 g (48,2 % der Theorie)

$C_{11}H_8BrClO_2$ (M= 287,54)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289/291 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289/291

R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6:1)

4.32.b. (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure

[0386] Hergestellt analog 4.11.b aus (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäureethylester.

Ausbeute: 0,8 g (93,4 % der Theorie)

$C_9H_4BrClO_2$ (M= 259,48)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260/262 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 258/260/262

4.32.c. 3-(4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

[0387] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (4-Brom-2-chlor-phenyl)-propinsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin.

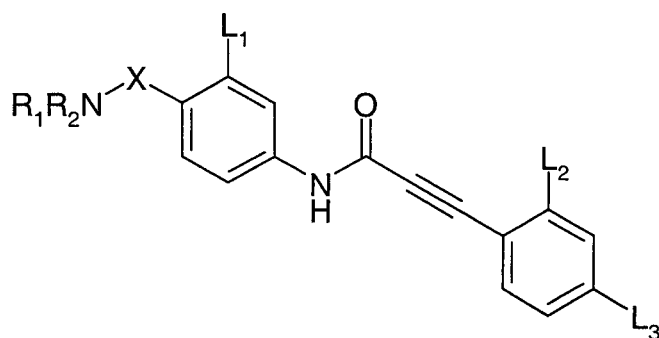
Ausbeute: 0,25 g (64,5 % der Theorie)

$C_{21}H_{21}BrCl_2N_2O_2$ (M= 484,22)

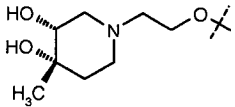
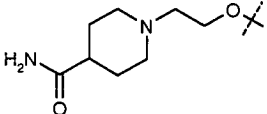
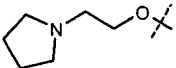
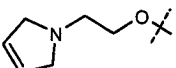
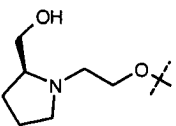
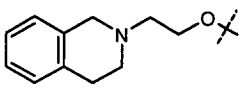
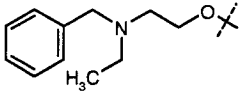
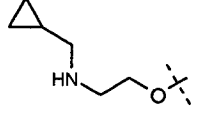
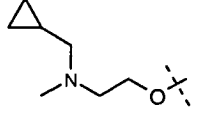
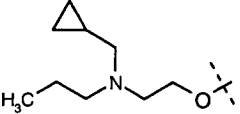
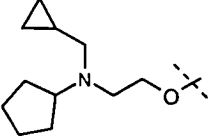
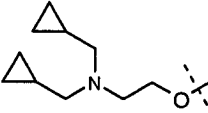
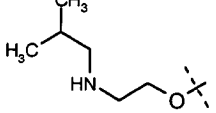
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487/489 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485/487/489

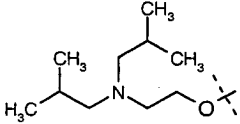
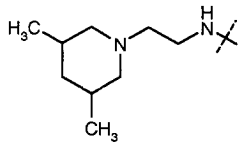
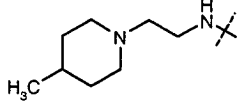
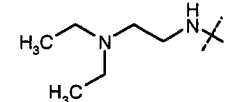
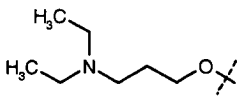
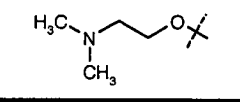
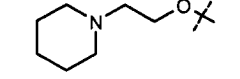
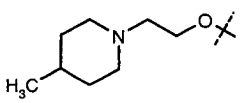
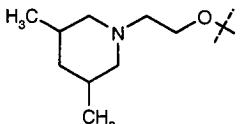
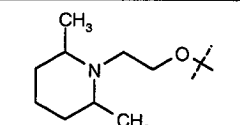
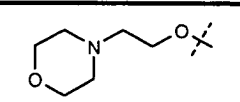
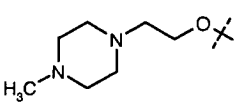
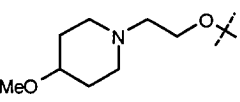
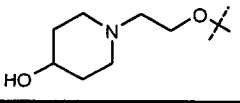
R_F-Wert: 0,86 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 49:1)

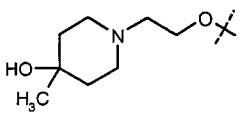
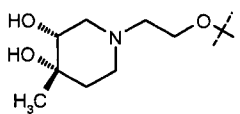
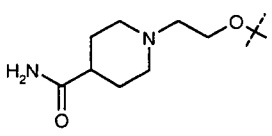
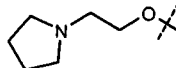
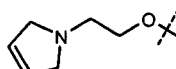
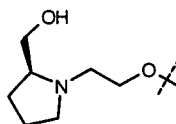
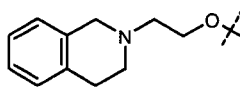
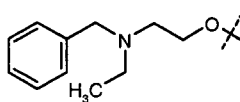
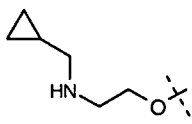
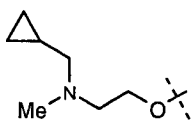
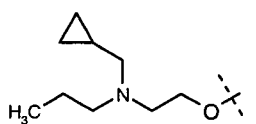
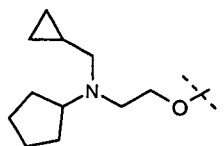
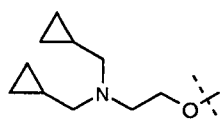
[0388] In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

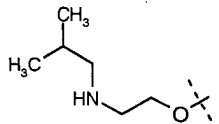
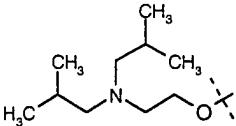
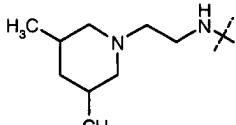
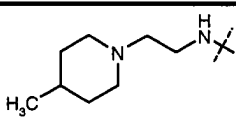
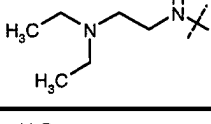
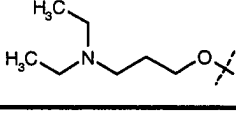
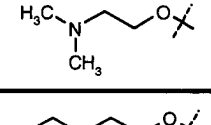
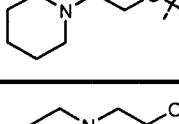
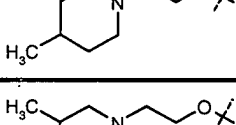
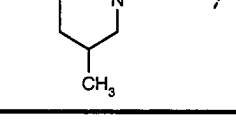
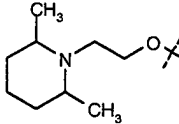
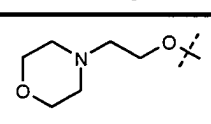
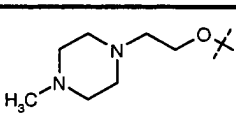
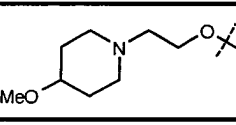


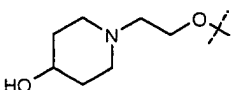
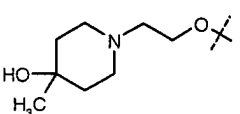
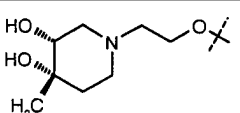
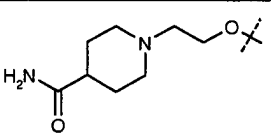
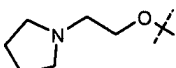
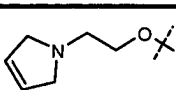
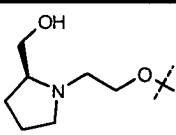
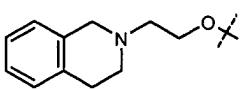
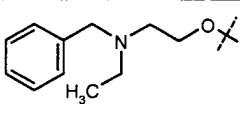
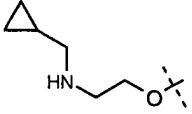
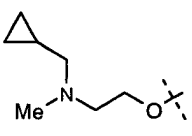
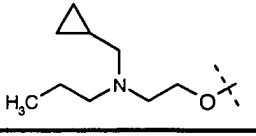
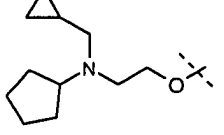
	R_1R_2N-X	L_1	L_2	L_3
4.33		-Br	-Cl	-CF ₃
4.34		-Br	-Cl	-CF ₃
4.35		-Br	-Cl	-CF ₃
4.36		-Br	-Cl	-CF ₃
4.37		-Br	-Cl	-CF ₃
4.38		-Br	-Cl	-CF ₃
4.39		-Br	-Cl	-CF ₃
4.40		-Br	-Cl	-CF ₃
4.41		-Br	-Cl	-CF ₃
4.42		-Br	-Cl	-CF ₃
4.43		-Br	-Cl	-CF ₃

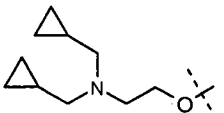
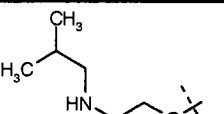
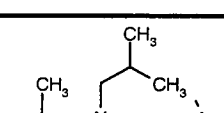
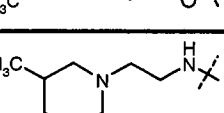
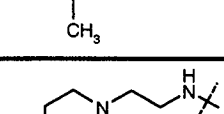
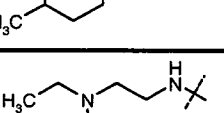
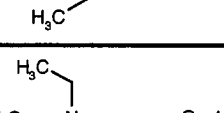
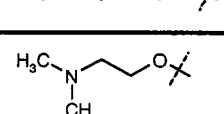
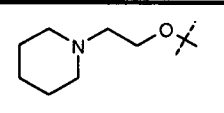
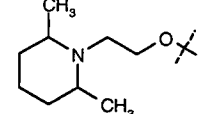
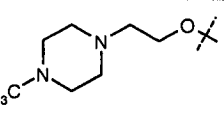
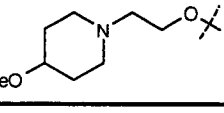
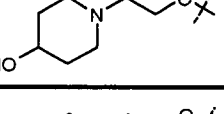
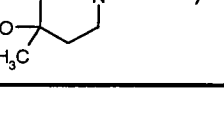
4.44		-Br	-Cl	-CF ₃
4.45		-Br	-Cl	-CF ₃
4.46		-Br	-Cl	-CF ₃
4.47		-Br	-Cl	-CF ₃
4.48		-Br	-Cl	-CF ₃
4.49		-Br	-Cl	-CF ₃
4.50		-Br	-Cl	-CF ₃
4.51		-Br	-Cl	-CF ₃
4.52		-Br	-Cl	-CF ₃
4.53		-Br	-Cl	-CF ₃
4.54		-Br	-Cl	-CF ₃
4.55		-Br	-Cl	-CF ₃
4.56		-Br	-Cl	-CF ₃

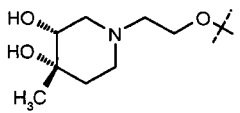
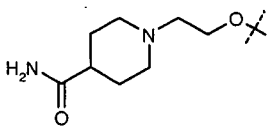
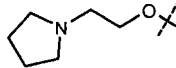
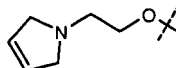
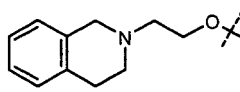
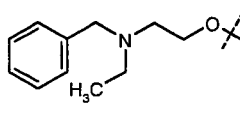
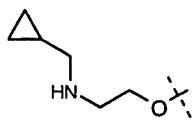
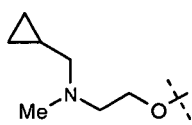
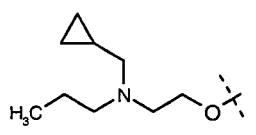
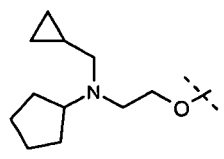
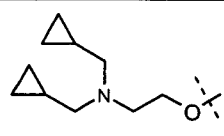
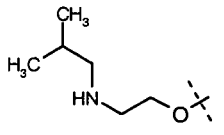
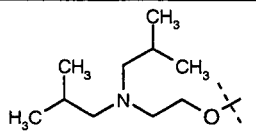
4.57		-Br	-Cl	-CF ₃
4.58		-Br	-Cl	-CF ₃
4.59		-Br	-Cl	-CF ₃
4.60		-Br	-Cl	-CF ₃
4.61		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.62		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.63		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.64		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.65		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.66		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.67		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.68		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.69		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.70		-CH ₃	-Cl	-CF ₃

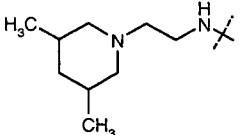
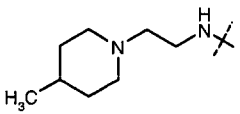
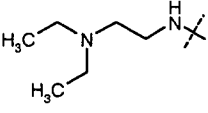
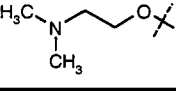
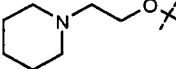
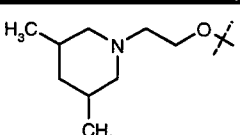
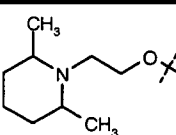
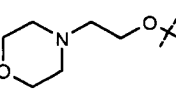
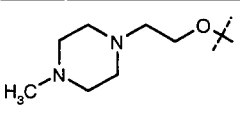
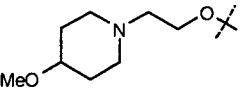
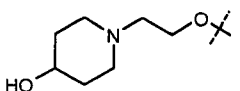
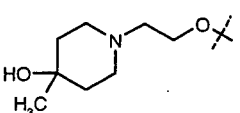
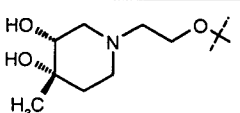
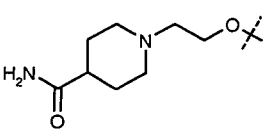
4.71		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.72		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.73		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.74		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.75		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.76		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.77		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.78		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.79		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.80		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.81		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.82		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.83		-CH ₃	-Cl	-CF ₃

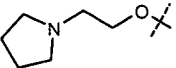
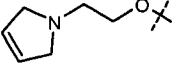
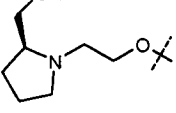
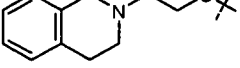
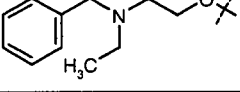
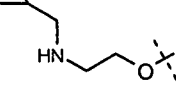
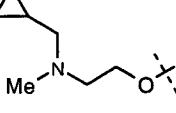
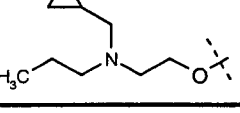
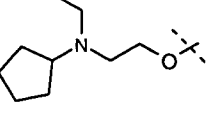
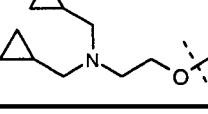
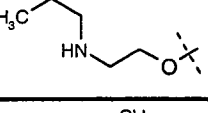
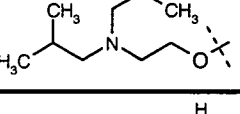
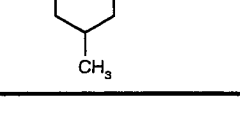
4.84		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.85		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.86		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.87		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.88		-CH ₃	-Cl	-CF ₃
4.89		-H	-Cl	-CF ₃
4.90		-H	-Cl	-CF ₃
4.91		-H	-Cl	-CF ₃
4.92		-H	-Cl	-CF ₃
4.93		-H	-Cl	-CF ₃
4.94		-H	-Cl	-CF ₃
4.95		-H	-Cl	-CF ₃
4.96		-H	-Cl	-CF ₃
4.97		-H	-Cl	-CF ₃

4.98		-H	-Cl	-CF ₃
4.99		-H	-Cl	-CF ₃
4.100		-H	-Cl	-CF ₃
4.101		-H	-Cl	-CF ₃
4.102		-H	-Cl	-CF ₃
4.103		-H	-Cl	-CF ₃
4.104		-H	-Cl	-CF ₃
4.105		-H	-Cl	-CF ₃
4.106		-H	-Cl	-CF ₃
4.107		-H	-Cl	-CF ₃
4.108		-H	-Cl	-CF ₃
4.109		-H	-Cl	-CF ₃
4.110		-H	-Cl	-CF ₃

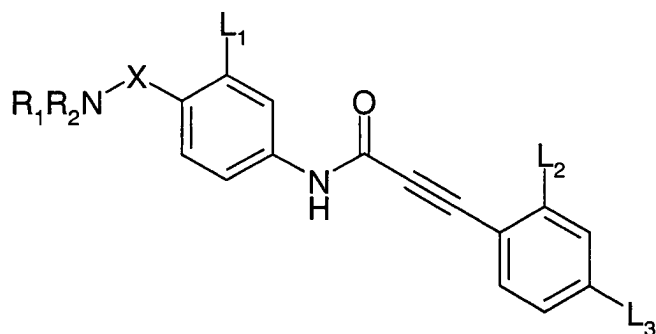
4.111		-H	-Cl	-CF ₃
4.112		-H	-Cl	-CF ₃
4.113		-H	-Cl	-CF ₃
4.114		-H	-Cl	-CF ₃
4.115		-H	-Cl	-CF ₃
4.116		-H	-Cl	-CF ₃
4.117		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.118		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.119		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.120		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.121		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.122		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.123		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.124		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃

4.125		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.126		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.127		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.128		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.129		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.130		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.131		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.132		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.133		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.134		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.135		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.136		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.137		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃

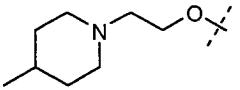

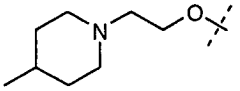
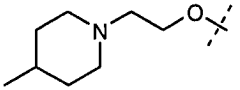
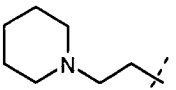
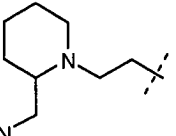
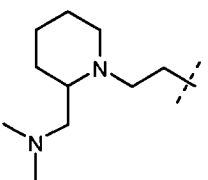
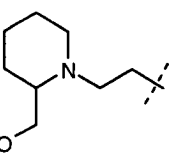
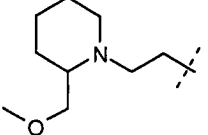
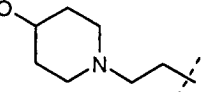
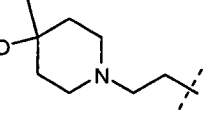
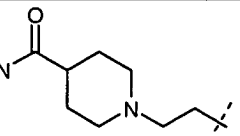
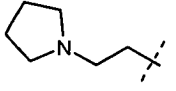
4.138		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.139		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.140		-OCH ₃	-Cl	-CF ₃
4.141		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.142		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.143		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.144		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.145		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.146		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.147		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.148		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.149		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.150		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.151		-Cl	-Cl	-CF ₃

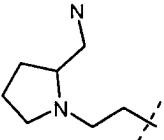
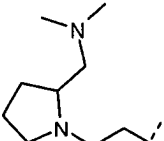
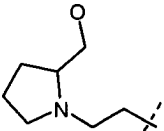
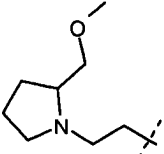
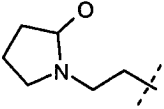
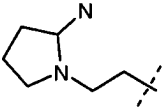
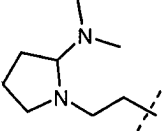
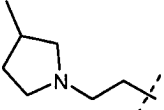
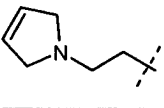
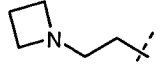
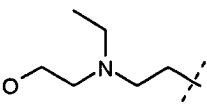
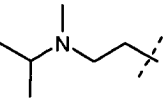
4.152		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.153		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.154		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.155		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.156		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.157		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.158		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.159		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.160		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.161		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.162		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.163		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.164		-Cl	-Cl	-CF ₃

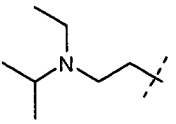
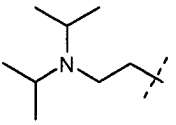
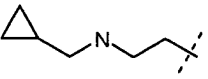
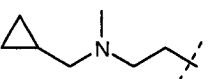
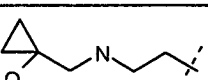
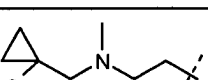
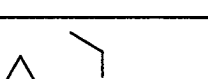

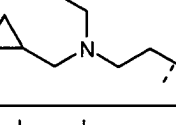
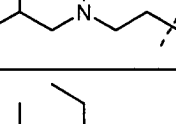
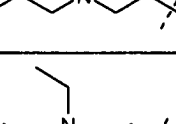
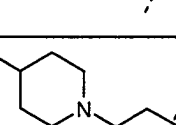
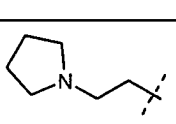
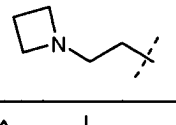
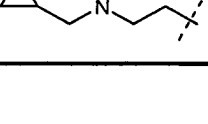
4.165		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.166		-Cl	-Cl	-CF ₃

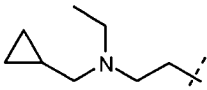
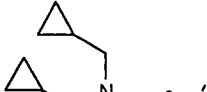
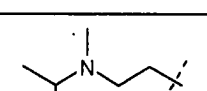
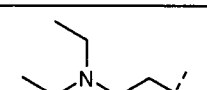
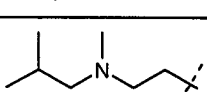
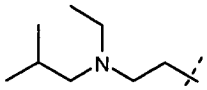
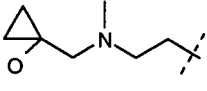
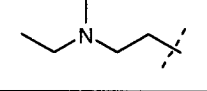
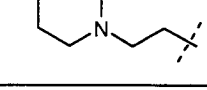
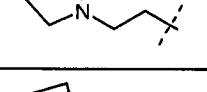
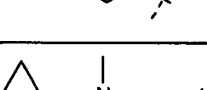
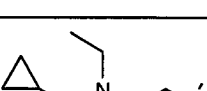
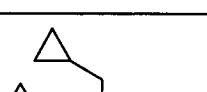
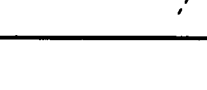


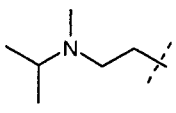
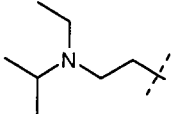
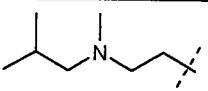
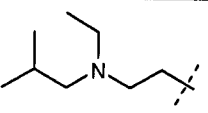
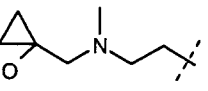
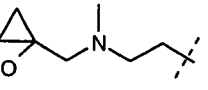
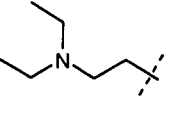
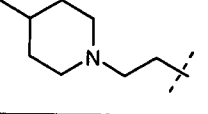
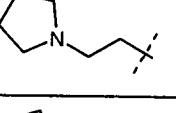
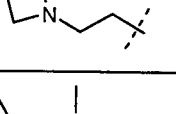
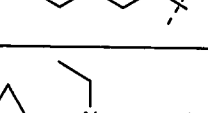
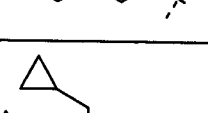
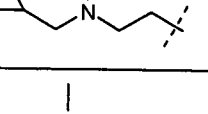
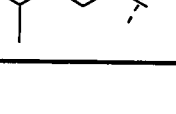
	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂	L ₃
4.167		-Cl	-Cl	-NH ₂
4.168		-Cl	-Cl	
4.169		-Cl	-Cl	
4.170		-Cl	-Cl	-OMe
4.171		-Cl	-Cl	-Me
4.172		-Cl	-Cl	-Br
4.173		-Cl	-Cl	-NO ₂
4.174		-Cl	-Cl	-NH ₂
4.175		-Cl	-Cl	

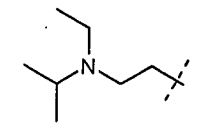
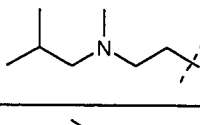
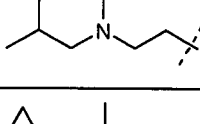
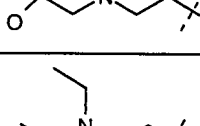
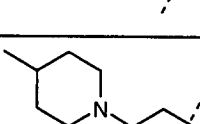
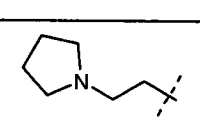
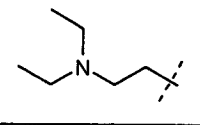
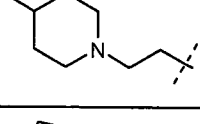
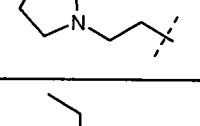
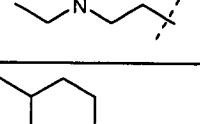
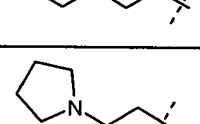
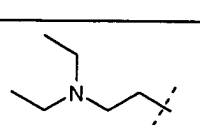



4.176		-Cl	-Cl	
4.177		-Cl	-Cl	-OMe
4.178		-Cl	-Cl	-Me
4.179		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.180		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.181		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.182		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.183		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.184		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.185		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.186		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.187		-Cl	-Cl	-CF ₃

4.188		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.189		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.190		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.191		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.192		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.193		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.194		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.195		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.196		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.197		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.198		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.199		-Cl	-Cl	-CF ₃

4.200		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.201		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.202		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.203		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.204		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.205		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.206		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.207		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.208		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.209		-Cl	-Cl	-CF ₃
4.210		-Me	-Cl	-CF ₃
4.211		-Me	-Cl	-CF ₃
4.212		-Me	-Cl	-CF ₃
4.213		-Me	-Cl	-CF ₃
4.214		-Me	-Cl	-CF ₃

4.215		-Me	-Cl	-CF ₃
4.216		-Me	-Cl	-CF ₃
4.217		-Me	-Cl	-CF ₃
4.218		-Me	-Cl	-CF ₃
4.219		-Me	-Cl	-CF ₃
4.220		-Me	-Cl	-CF ₃
4.221		-Br	-Cl	-CF ₃
4.222		-Br	-Cl	-CF ₃
4.223		-Br	-Cl	-CF ₃
4.224		-Br	-Cl	-CF ₃
4.225		-Br	-Cl	-CF ₃
4.226		-Br	-Cl	-CF ₃
4.227		-Br	-Cl	-CF ₃
4.228		-Br	-Cl	-CF ₃

4.229		-Br	-Cl	-CF ₃
4.230		-Br	-Cl	-CF ₃
4.231		-Br	-Cl	-CF ₃
4.232		-Br	-Cl	-CF ₃
4.233		-Br	-Cl	-CF ₃
4.234		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.235		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.236		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.237		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.238		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.239		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.240		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.241		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.242		-OMe	-Cl	-CF ₃

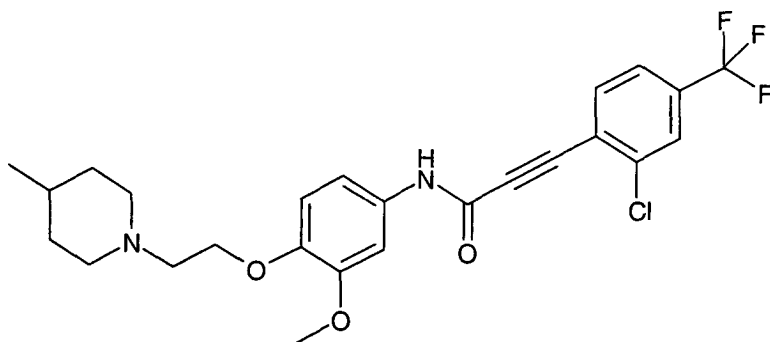
4.243		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.244		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.245		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.246		-OMe	-Cl	-CF ₃
4.247		-Cl	-Cl	-Cl
4.248		-Cl	-Cl	-Cl
4.249		-Cl	-Cl	-Cl
4.250		-Cl	-Cl	-Me
4.251		-Cl	-Cl	-Me
4.252		-Cl	-Cl	-Me
4.253		-Cl	-Cl	-OMe
4.254		-Cl	-Cl	-OMe
4.255		-Cl	-Cl	-OMe
4.256		-Cl	-Cl	

4.257		-Cl	-Cl	
4.258		-Cl	-Cl	
4.259		-Cl	-Br	-CF ₃
4.260		-Cl	-Br	-CF ₃
4.261		-Cl	-Br	-CF ₃
4.262		-Cl	-Me	-CF ₃
4.263		-Cl	-Me	-CF ₃
4.264		-Cl	-Me	-CF ₃
4.265		-Cl	-OMe	-CF ₃
4.266		-Cl	-OMe	-CF ₃
4.267		-Cl	-OMe	-CF ₃
4.268		-Cl	-F	-CF ₃
4.269		-Cl	-F	-CF ₃
4.270		-Cl	-F	-CF ₃
4.271		-Cl	-Cl	-CF ₃

4.272		-Cl	-Cl	-CF ₃
-------	---	-----	-----	------------------

[0389] Beispiel 4.273:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid



4.273.a. 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

[0390] Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 4-Methylpiperidin.

Ausbeute: 0,7 g (88,2 % der Theorie)

C₁₅H₂₂N₂O₄ (M= 294,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 295 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 295

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.273.b. 3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

[0391] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 0,51 g (81,1 % der Theorie)

C₁₅H₂₄N₂O₂ (M= 264,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 265 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 265

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.273.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amid

[0392] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin.

Ausbeute: 70 mg (23,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 207-209 °C

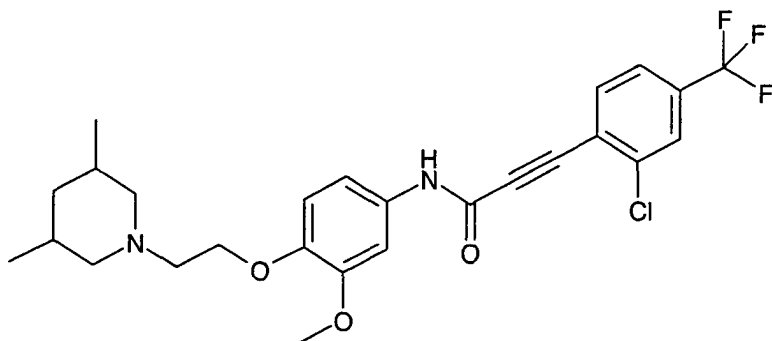
C₂₅H₂₆ClF₃N₂O₃ (M= 494,94)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 495/497 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 495/497

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.274:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid



4.274.a. 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-3,5-dimethyl-piperidin

[0393] Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und 3,5-Dimethyl-piperidin.

Ausbeute: 0,4 g (48,1 % der Theorie)

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ (M= 308,38)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 309 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 309

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.274.b. 4-[2-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin

[0394] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-3,5-dimethyl-piperidin.

Ausbeute: 0,35 g (96,9 % der Theorie)

$C_{15}H_{24}N_2O_2$ (M= 264,37)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279

R_F-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.274.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid

[0395] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 4-[2-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin.

Ausbeute: 160 mg (52,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 196-201 °C

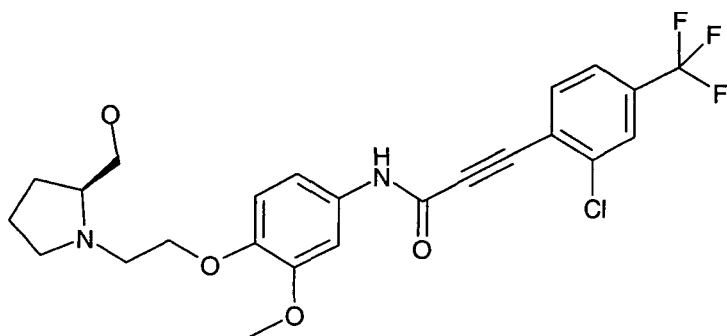
$C_{26}H_{28}ClF_3N_2O_3$ (M= 508,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.275:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid



4.275.a. {(S)-1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol

[0396] Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol.

Ausbeute: 0,2 g (25 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (M= 296,32)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 297 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 297

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.275.b. {(S)-1-[2-(4-Amino-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol

[0397] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus {(S)-1-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol.

Ausbeute: 0,15 g (83,4 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (M= 266,34)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 267 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 267

R_F-Wert: 0,15 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.275.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-{4-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenyl}-amid

[0398] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und {(S)-1-[2-(4-Amino-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol.

Ausbeute: 140 mg (58,9 % der Theorie)

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 300 °C

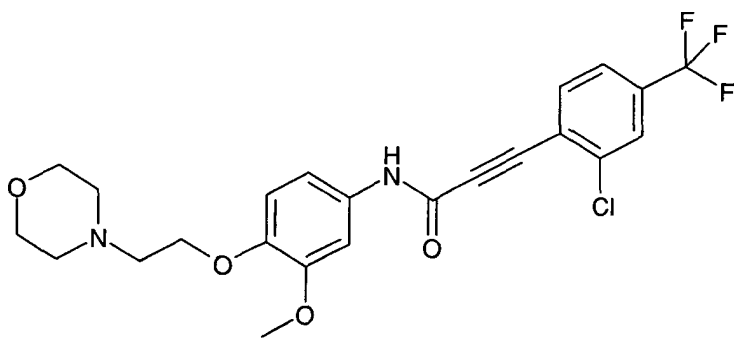
$C_{24}H_{24}ClF_3N_2O_4$ (M=496,91)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 497/499

R_F-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 4.276:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid



4.276.a. 4-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholin

[0399] Hergestellt analog Vorschrift 1.1.c aus 1-(2-Brom-ethoxy)-2-methoxy-4-nitro-benzol und Morpholin.

Ausbeute: 0,3 g (39,4 % der Theorie)

$C_{13}H_{18}N_2O_5$ (M= 282,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 283 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 283

R_F-Wert: 0,6 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.276.b. 3-Methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin

[0400] Hergestellt analog Beispiel 3.1.b. aus 4-[2-(2-Methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-morpholin.

Ausbeute: 0,23 g (85,8 % der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M= 252,31)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1).

4.276.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amid

[0401] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 3-Methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamin.

Ausbeute: 20 mg (6,9 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 209-211 °C

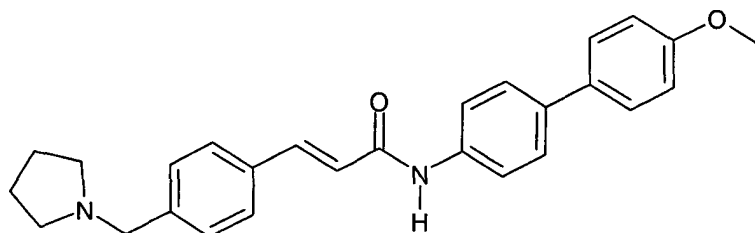
$C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_4$ (M= 482,89)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 483/485

R_F-Wert: 0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 5.1:

(E)-N-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid



5.1.a. (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäureethylester

[0402] Zu einer Suspension von 0,69 ml (8,2 mmol) Pyrrolidin und 2,05 g (14,86 mmol) Kaliumcarbonat in 40 ml DMF werden 2 g (7,43 mmol) (E)-3-(4-Bromomethyl-phenyl)-acrylsäureethylester gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingengt und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak= 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,3 g (15,6 % d. Theorie)

$C_{16}H_{21}NO_2$ (M= 259,35)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1)

5.1.b. (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäure

[0403] Eine Reaktionsmischung aus 0,3 g (1,15 mmol) (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäureethylester und 0,4 g (9,53 mmol) Lithiumhydroxid-monohydrat in 20 ml eines 1:1 Gemisches aus Methanol, THF und Wasser wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure sauer gestellt. Die Mischung wird eingengt, mit Methanol und Dichlormethan versetzt, filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 0,27 g

$C_{14}H_{17}NO_2$ (M= 231,29)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: Startfleck (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1)

5.1.c. (E)-N-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

[0404] Hergestellt analog 3.1.e aus (E)-3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylsäure und 4'-Methoxy-biphenyl-4-yl-amin.

Ausbeute: 74 mg (15,4 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 199-200 °C

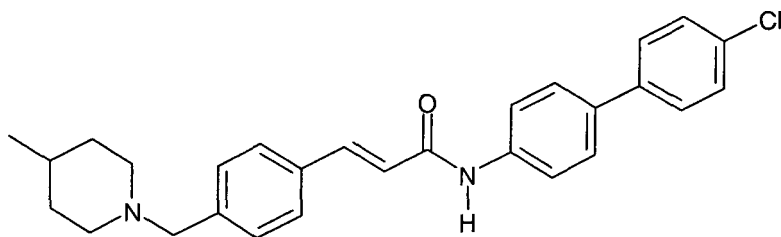
$C_{27}H_{26}N_2O_2$ (M= 412,53)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 413 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 413

R_F-Wert: 0.77 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 80:20:1)

Beispiel 5.2:

(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid



5.2.a. (E)-3-(4-Dimethoxymethyl-phenyl)-acrylsäure

[0405] Zu einer Suspension aus 25 g (0,141 mol) (E)-3-(4-Formyl-phenyl)-acrylsäure in 350 ml Methanol werden 38,81 ml (0,354 mmol) Trimethylorthoformiat gegeben und 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml Dichlormethan aufgenommen und über Celite filtriert. Das Filtrat wird bis auf 150 ml eingengt und auf 0 °C abgekühlt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Dichlormethan/Petrolether (1:1) gewaschen und bei 60 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 12,05 g (31,5 % d. Theorie)

$C_{12}H_{14}O_4$ (M= 222,24)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 245 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 245

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)

5.2.b. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-dimethoxymethyl-phenyl)-acrylamid

[0406] Hergestellt analog 3.1.e aus (E)-3-(4-Dimethoxymethyl-phenyl)-acrylsäure und 4'-Chlor-biphenyl-4-yl-amin.

Ausbeute: 9,8 g

$C_{24}H_{22}ClNO_3$ (M= 407,90)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 408/410

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 20:1)

5.2.c. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylamid

[0407] Zu einer Suspension von 9,8 g (24,02 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-dimethoxymethyl-phenyl)-acrylamid in 280 ml Chloroform werden 70 ml Wasser und 21 ml Trifluoressigsäure gegeben und die Reaktionsmischung acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Chloroform und Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, über Kieselgel filtriert und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 5,5 g

$C_{22}H_{16}ClNO_2$ (M= 361,83)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 362/364 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 362/364

R_f-Wert: 0,6 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

5.2.d. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid

[0408] Hergestellt analog 4.30.c aus (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylamid und 4-Methyl-piperidin.

Ausbeute: 80 mg (21,7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 207-208 °C

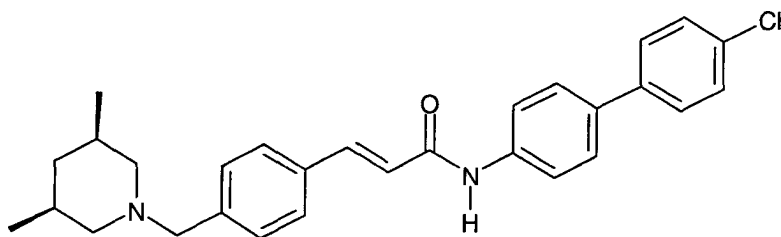
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445,00)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

Beispiel 5.3:

(E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(cis-3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid



5.3.a. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid

[0409] Eine Lösung von 4,4 g (12,16 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-formyl-phenyl)-acrylamid in 200 ml THF wird mit Eisessig auf einen pH-Wert von drei eingestellt, mit 8,14 g (36,48 mmol) Natriumtriacetoxymethylborhydrid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit dem abfiltrierten Feststoff vereinigt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak= 30:1:0,1).

Ausbeute: 3,2 g (72,4 % d. Theorie)

 $C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363,84)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

5.3.b. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid

[0410] Eine Suspension von 2,1 g (5,77 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid in 100 ml Dichlormethan wird mit 1,7 ml (12,19 mmol) Triethylamin und anschließend mit 0,46 ml (5,88 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, über Kieselgel filtriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 0,4 g (18,1 % d. Theorie)

 $C_{22}H_{17}Cl_2NO$ (M= 382,29)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383/385 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 381/383/385

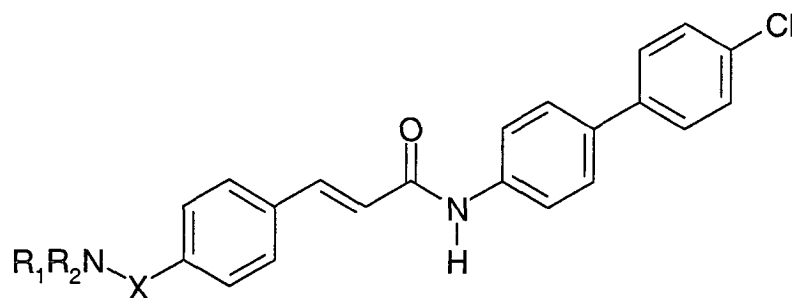
5.3.c. (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(cis-3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid

[0411] Hergestellt analog 1.2.c aus (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-(4-chlormethyl-phenyl)-acrylamid und cis-3,5-Dimethylpiperidin.

Ausbeute: 30 mg (30 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 217-218 °C

 $C_{29}H_{31}ClN_2O$ (M= 459,03)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461**[0412]** Analog Beispiel 5.3.c wurden folgende Verbindungen hergestellt:

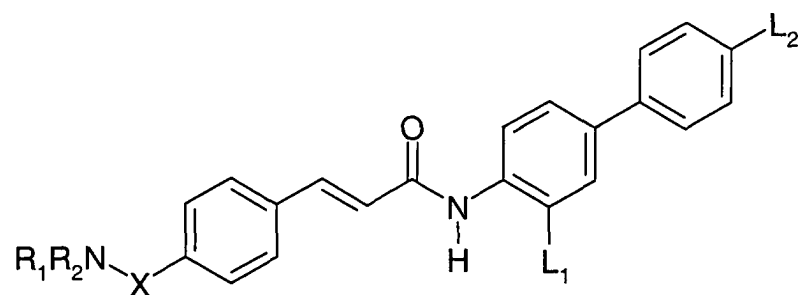


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
5.4		6.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	205- 206	0,4 (A)
5.5		6.3.b	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	432/435 [M+H] ⁺	184- 185	0,6 (A)
5.6		6.3.b	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	474/476 [M+H] ⁺	254- 255	0,05 (A)
5.7		6.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	196- 197	0,2 (A)
5.8		6.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	190- 191	0,1 (A)
5.9		6.3.b	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	178- 179	0,14 (A)
5.10		6.3.b	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	192- 193	0,2 (A)
5.11		6.3.b	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	212	0,25 (B)
5.12		6.3.b	C ₂₇ H ₂₈ ClN ₃ O	446/448 [M+H] ⁺	216	0,2 (B)
5.13		6.3.b	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O	417/419 [M+H] ⁺	219	0,25 (B)

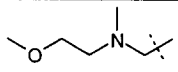
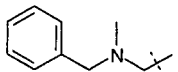
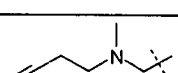

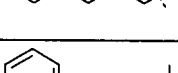
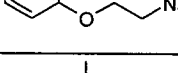
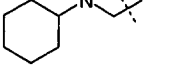
R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (10:1))

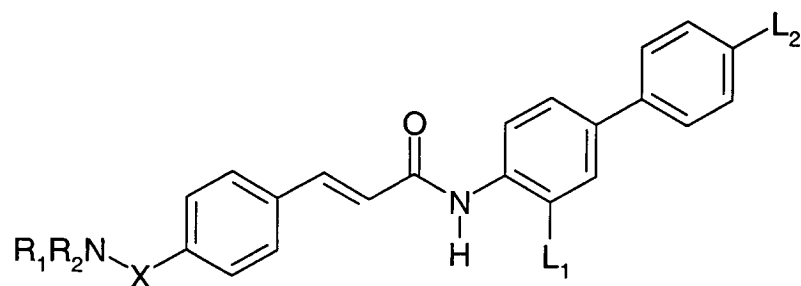
A= (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (10:1:0,1))

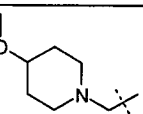
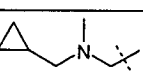
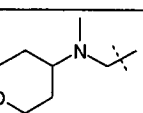
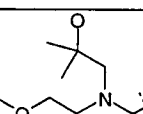
[0413] Analog Beispiel 5.3.c werden folgende Verbindungen hergestellt:

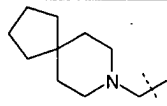
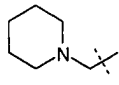
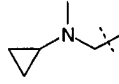
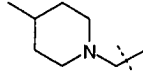
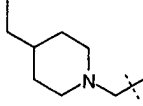
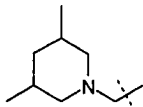
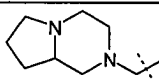
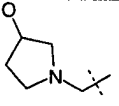
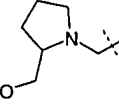
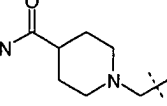
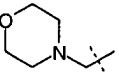
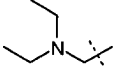
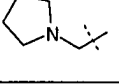
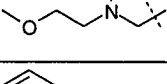
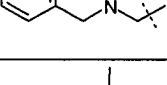
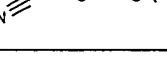


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.14		H	Cl
5.15		H	Cl
5.16		H	Cl
5.17		H	Cl
5.18		H	Cl
5.19		H	Cl
5.20		H	Cl
5.21		H	Cl
5.22		H	Cl
5.23		H	Cl

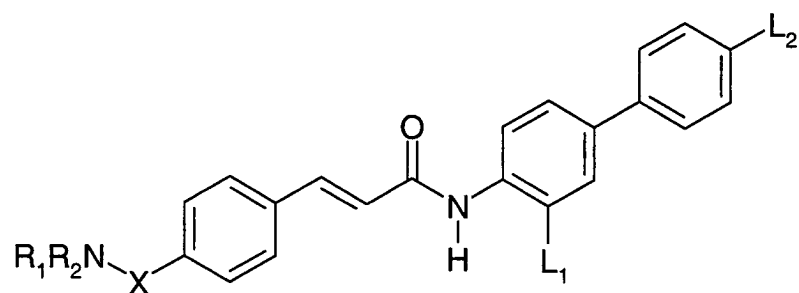
5.24		H	Cl
5.25		H	Cl
5.26		H	Cl
5.27		H	Cl
5.28		H	Cl
5.29		H	Cl
5.30		H	Cl



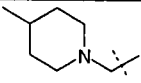
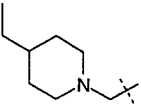
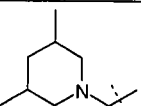
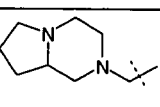
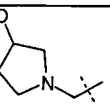
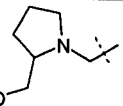
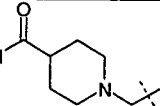
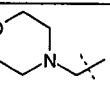
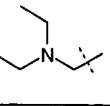
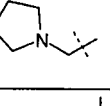
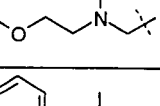
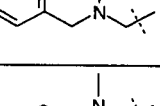
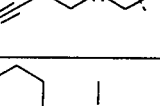
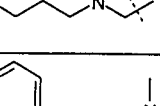
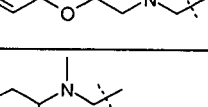
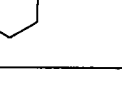
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
5.31		F	Cl
5.32		F	Cl
5.33		F	Cl
5.34		F	Cl

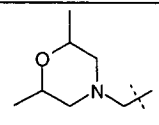
5.35		F	Cl
5.36		F	Cl
5.37		F	Cl
5.38		F	Cl
5.39		F	Cl
5.40		F	Cl
5.41		F	Cl
5.42		F	Cl
5.43		F	Cl
5.44		F	Cl
5.45		F	Cl
5.46		F	Cl
5.47		F	Cl
5.48		F	Cl
5.49		F	Cl
5.50		F	Cl

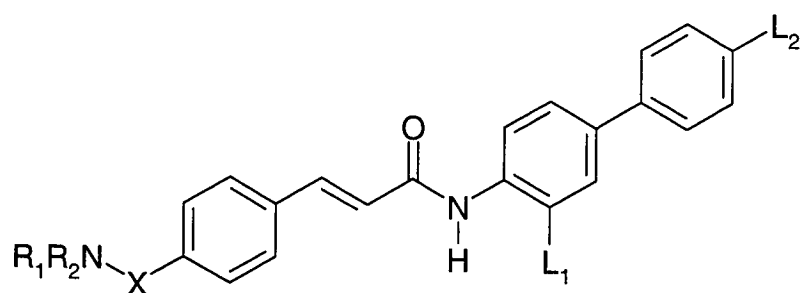
5.51		F	Cl
5.52		F	Cl
5.53		F	Cl
5.54		F	Cl

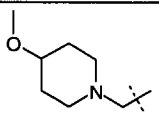
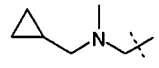
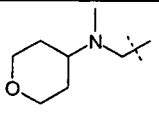
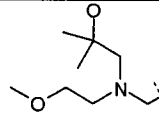
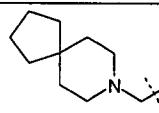
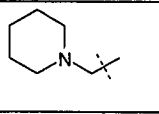
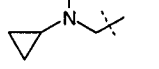
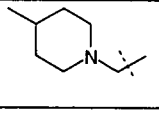
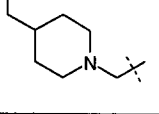


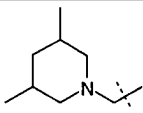
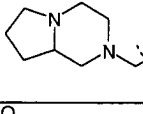
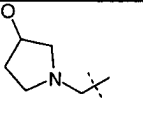
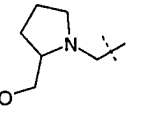
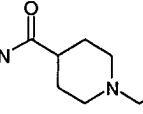
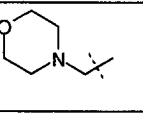
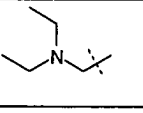
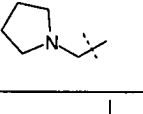
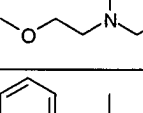
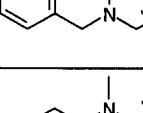
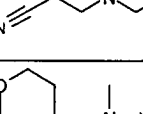
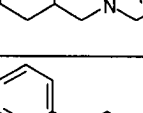
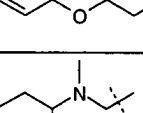
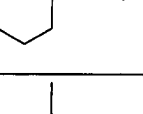
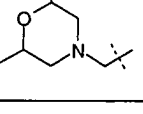
Beispiel	R_1R_2N-X	L1	L2
5.55		H	CF ₃
5.56		H	CF ₃
5.57		H	CF ₃
5.58		H	CF ₃
5.59		H	CF ₃
5.60		H	CF ₃
5.61		H	CF ₃

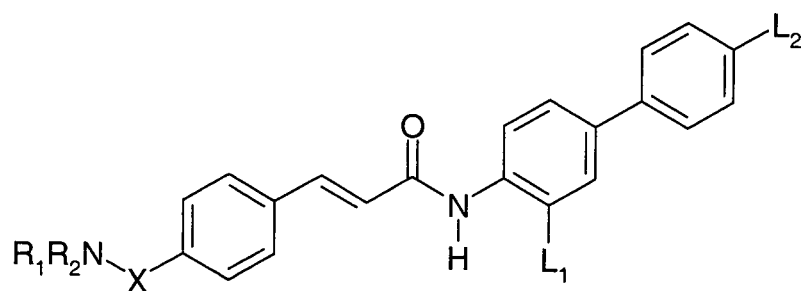
5.62		H	CF ₃
5.63		H	CF ₃
5.64		H	CF ₃
5.65		H	CF ₃
5.66		H	CF ₃
5.67		H	CF ₃
5.68		H	CF ₃
5.69		H	CF ₃
5.70		H	CF ₃
5.71		H	CF ₃
5.72		H	CF ₃
5.73		H	CF ₃
5.74		H	CF ₃
5.75		H	CF ₃
5.76		H	CF ₃
5.77		H	CF ₃

5.78		H	CF ₃
------	---	---	-----------------

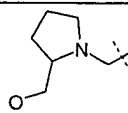
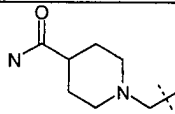
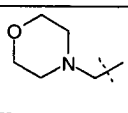
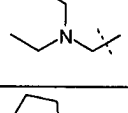
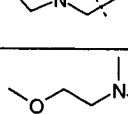
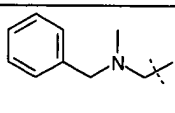
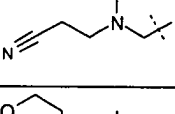
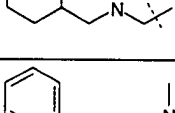
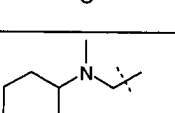
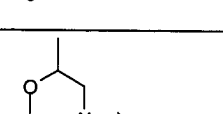
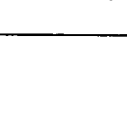



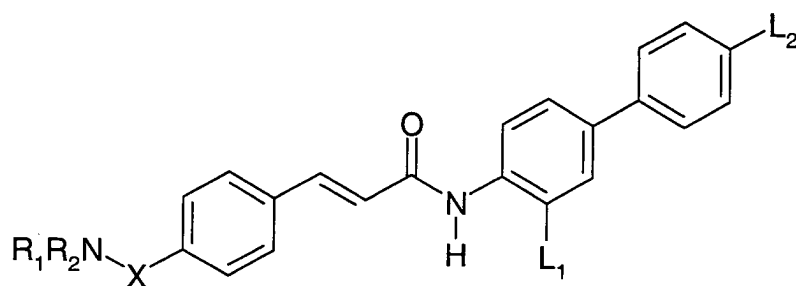
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.79		H	Me
5.80		H	Me
5.81		H	Me
5.82		H	Me
5.83		H	Me
5.84		H	Me
5.85		H	Me
5.86		H	Me
5.87		H	Me

5.88		H	Me
5.89		H	Me
5.90		H	Me
5.91		H	Me
5.92		H	Me
5.93		H	Me
5.94		H	Me
5.95		H	Me
5.96		H	Me
5.97		H	Me
5.98		H	Me
5.99		H	Me
5.100		H	Me
5.101		H	Me
5.102		H	Me

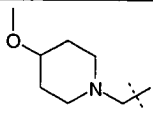
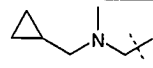
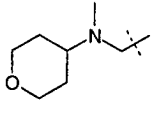
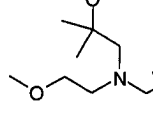
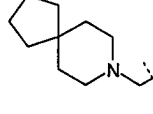
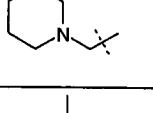
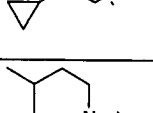
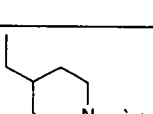
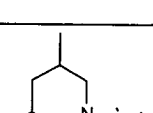
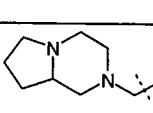
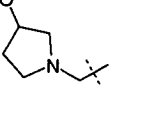
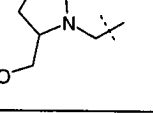
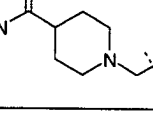
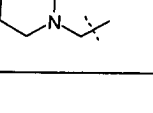



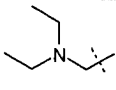
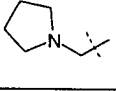
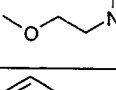
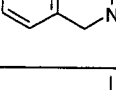
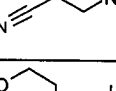
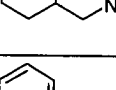
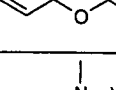
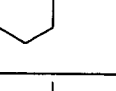
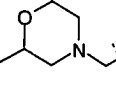
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.103		H	F
5.104		H	F
5.105		H	F
5.106		H	F
5.107		H	F
5.108		H	F
5.109		H	F
5.110		H	F
5.111		H	F
5.112		H	F
5.113		H	F
5.114		H	F

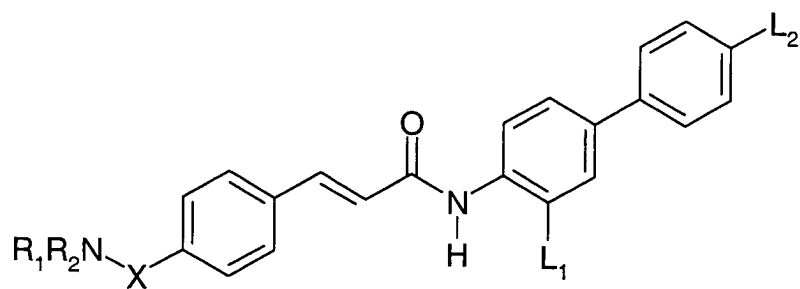
5.115		H	F
5.116		H	F
5.117		H	F
5.118		H	F
5.119		H	F
5.120		H	F
5.121		H	F
5.123		H	F
5.124		H	F
5.125		H	F
5.126		H	F
5.127		H	F

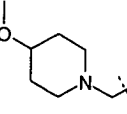
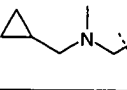
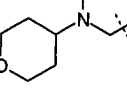


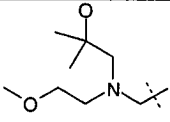
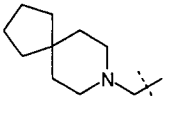
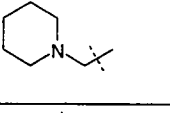
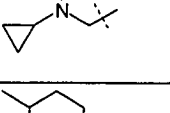
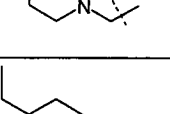
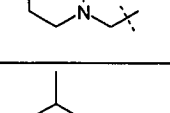
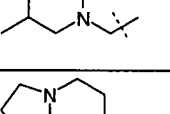
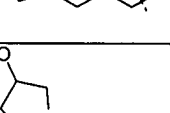
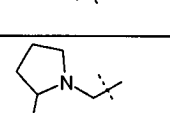
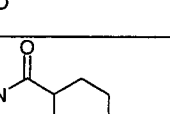
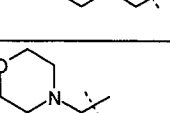
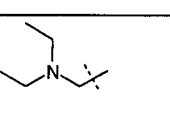
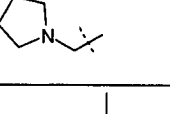
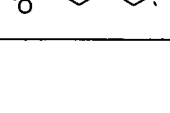

Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2

5.128		F	CF ₃
5.129		F	CF ₃
5.130		F	CF ₃
5.131		F	CF ₃
5.132		F	CF ₃
5.133		F	CF ₃
5.134		F	CF ₃
5.135		F	CF ₃
5.136		F	CF ₃
5.137		F	CF ₃
5.138		F	CF ₃
5.139		F	CF ₃
5.140		F	CF ₃
5.141		F	CF ₃
5.142		F	CF ₃

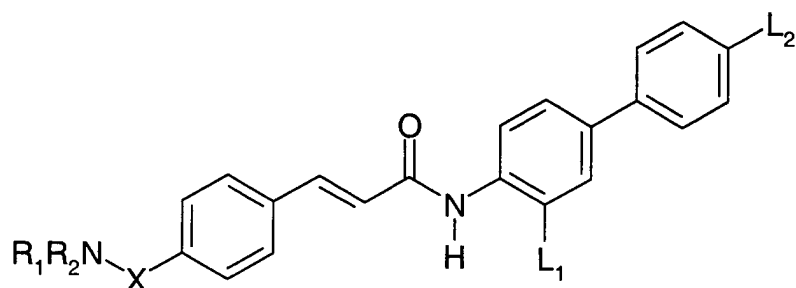
5.143		F	CF ₃
5.144		F	CF ₃
5.145		F	CF ₃
5.146		F	CF ₃
5.147		F	CF ₃
5.148		F	CF ₃
5.149		F	CF ₃
5.150		F	CF ₃
5.151		F	CF ₃



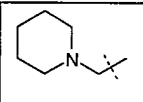
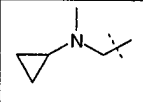
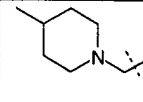
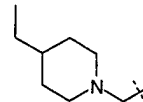
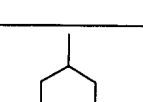
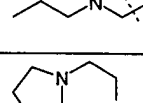
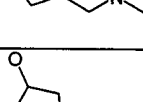
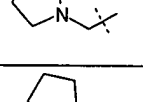
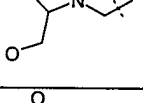
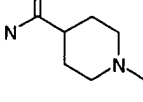
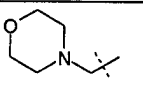
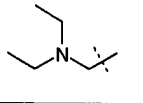
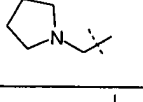
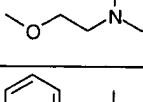
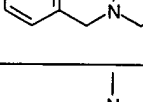
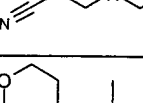
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
5.152		F	Me
5.153		F	Me
5.154		F	Me

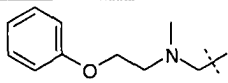
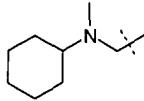
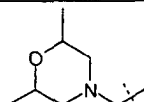
5.155		F	Me
5.156		F	Me
5.157		F	Me
5.158		F	Me
5.159		F	Me
5.160		F	Me
5.161		F	Me
5.162		F	Me
5.163		F	Me
5.164		F	Me
5.165		F	Me
5.166		F	Me
5.167		F	Me
5.168		F	Me
5.169		F	Me

5.170		F	Me
5.171		F	Me
5.172		F	Me
5.173		F	Me
5.174		F	Me
5.175		F	Me



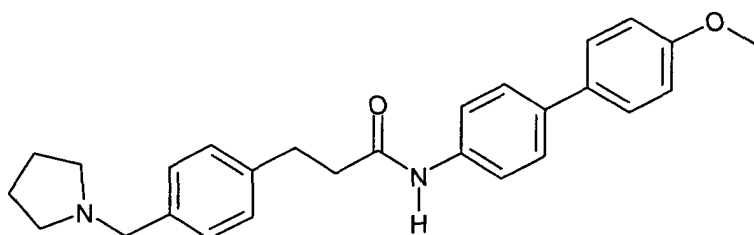
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
5.176		F	F
5.177		F	F
5.178		F	F
5.179		F	F
5.180		F	F

5.181		F	F
5.182		F	F
5.183		F	F
5.184		F	F
5.185		F	F
5.186		F	F
5.187		F	F
5.188		F	F
5.189		F	F
5.190		F	F
5.191		F	F
5.192		F	F
5.193		F	F
5.194		F	F
5.195		F	F
5.196		F	F

5.197		F	F
5.198		F	F
5.199		F	F

Beispiel 6.1:

N-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid



[0414] Eine Reaktionsmischung aus 60 mg (0,14 mmol) (E)-N-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid und 10 mg Raney-Nickel in 30 ml Methanol wird vier Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 56 mg (93,2% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 185-188 °C

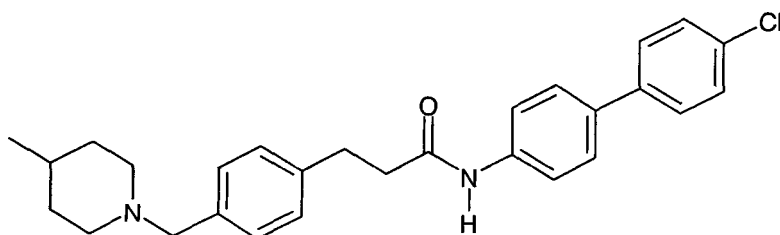
$C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M= 414,55)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415

R_F-Wert: 0.29 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1)

Beispiel 6.2:

N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-propionamid



[0415] Eine Reaktionsmischung aus 80 mg (0,18 mmol) (E)-N-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid und 20 mg Raney-Nickel in 15 ml Essigsäureethylester und 15 ml Methanol wird eine Stunde bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockne eingedampft und mit Diisopropylether verrührt.

Ausbeute: 40 mg (49,7 % d. Theorie)

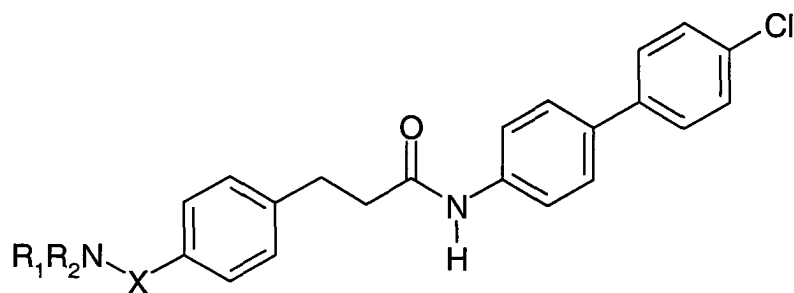
Schmelzpunkt: 150-151 °C

$C_{28}H_{31}ClN_2O$ (M= 447,02)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 10:1)

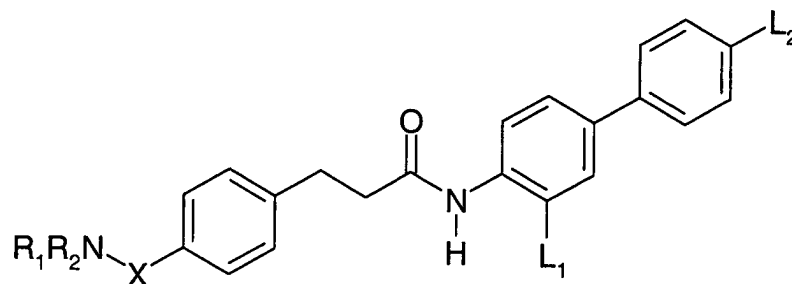
[0416] Analog Beispiel 6.2. wurden folgende Verbindungen hergestellt:



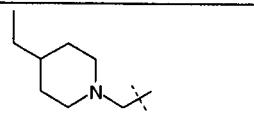
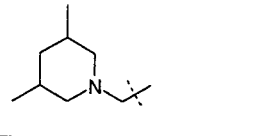
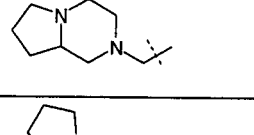
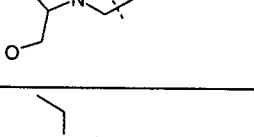
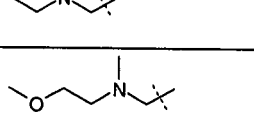
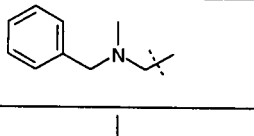
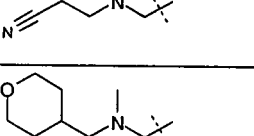
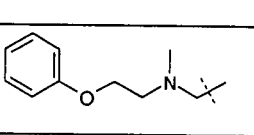
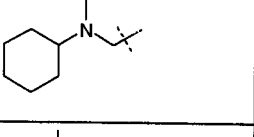
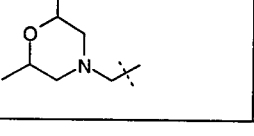


Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _f -Wert
6.3		6.4	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	143- 144	0,4 (A)
6.4		6.5	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	435/437 [M+H] ⁺	193- 194	
6.5		6.6	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	476/478 [M+H] ⁺	240- 241	
6.6		6.8	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂	463/465 [M+H] ⁺	185- 186	0,1 (A)
6.7		6.9	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	435/437 [M+H] ⁺	171- 172	0,14 (A)

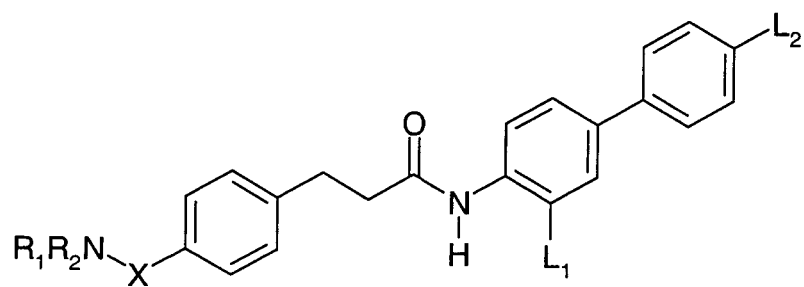
6.8		6.10	$C_{27}H_{29}ClN_2O_2$	449/451 [M+H] ⁺	156- 157	0,2 (A)
6.9		6.11	$C_{28}H_{31}ClN_2O_2$	463/465 [M+H] ⁺	192	0,25 (B)
6.10		6.12	$C_{27}H_{30}ClN_3O$	448/450 [M+H] ⁺	172	0,2 (B)
6.11		6.13	$C_{26}H_{27}ClN_2O$	419 [M+H] ⁺	183- 184	0,25 (B)

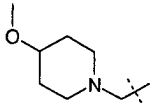
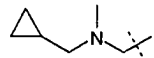
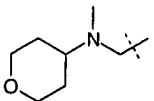
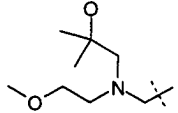
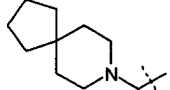
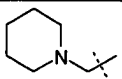
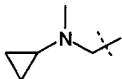
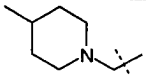
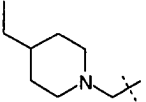
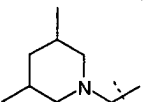
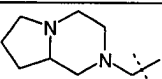
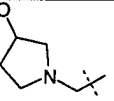
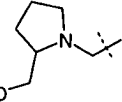
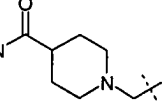
Analog Beispiel 6.2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

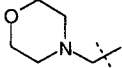
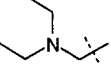
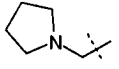
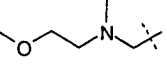
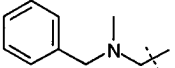
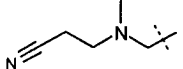
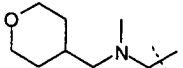
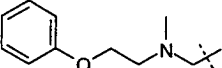
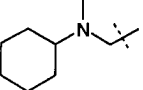
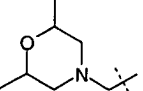


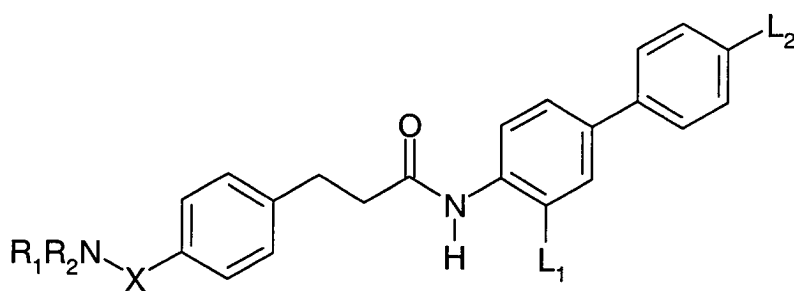
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.12		H	Cl
6.13		H	Cl
6.14		H	Cl
6.15		H	Cl
6.16		H	Cl
6.17		H	Cl

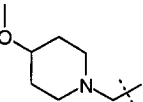
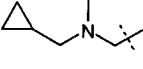
6.18		H	Cl
6.19		H	Cl
6.20		H	Cl
6.21		H	Cl
6.22		H	Cl
6.23		H	Cl
6.24		H	Cl
6.25		H	Cl
6.26		H	Cl
6.27		H	Cl
6.28		H	Cl
6.29		H	Cl

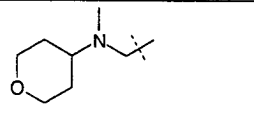
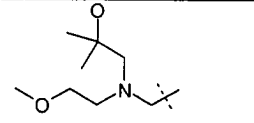
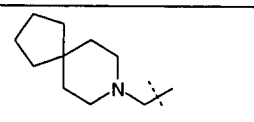
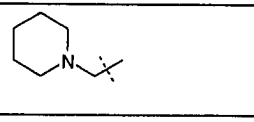
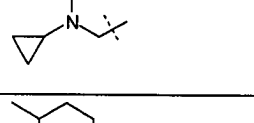
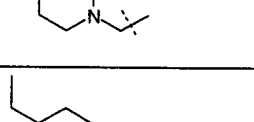
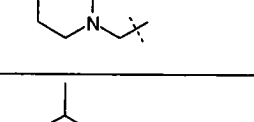
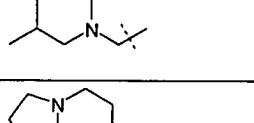
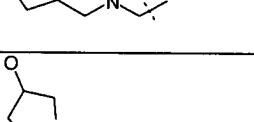
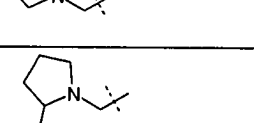
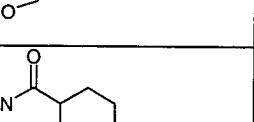
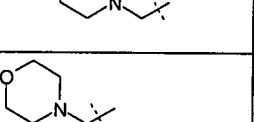
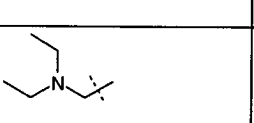
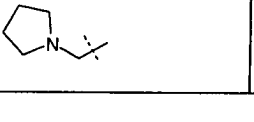



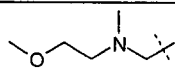
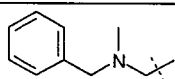
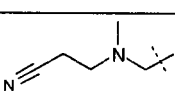
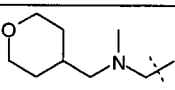
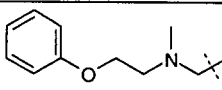
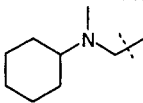
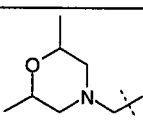
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
6.30		F	Cl
6.31		F	Cl
6.32		F	Cl
6.33		F	Cl
6.34		F	Cl
6.35		F	Cl
6.36		F	Cl
6.37		F	Cl
6.38		F	Cl
6.39		F	Cl
6.40		F	Cl
6.41		F	Cl
6.42		F	Cl
6.43		F	Cl

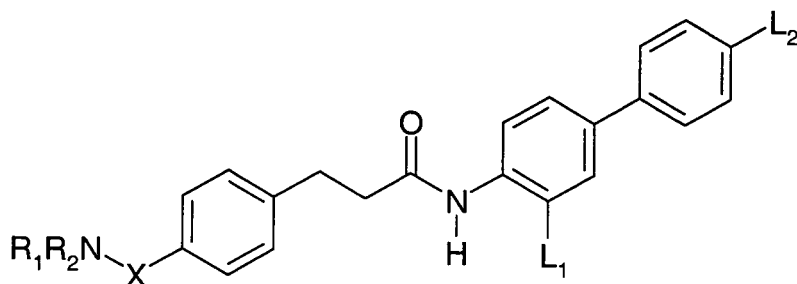
6.44		F	Cl
6.45		F	Cl
6.46		F	Cl
6.47		F	Cl
6.48		F	Cl
6.49		F	Cl
6.50		F	Cl
6.51		F	Cl
6.52		F	Cl
6.53		F	Cl

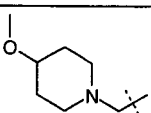
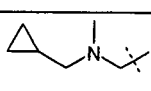
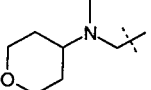
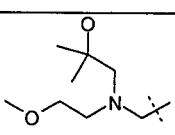
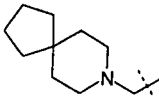


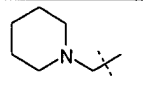
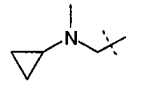
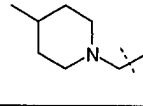
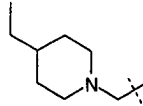
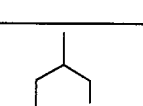
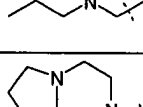
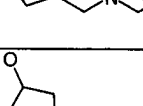
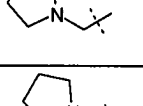
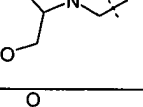
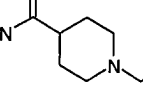
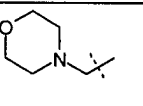
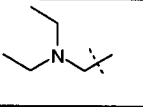
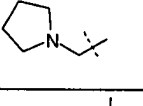
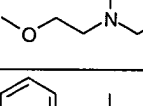
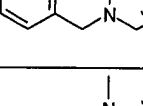
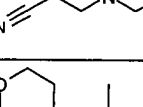
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.54		H	CF_3
6.55		H	CF_3

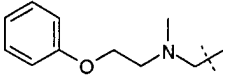
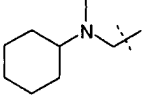
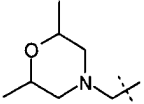
6.56		H	CF ₃
6.57		H	CF ₃
6.58		H	CF ₃
6.59		H	CF ₃
6.60		H	CF ₃
6.61		H	CF ₃
6.62		H	CF ₃
6.63		H	CF ₃
6.64		H	CF ₃
6.65		H	CF ₃
6.66		H	CF ₃
6.67		H	CF ₃
6.68		H	CF ₃
6.69		H	CF ₃
6.70		H	CF ₃

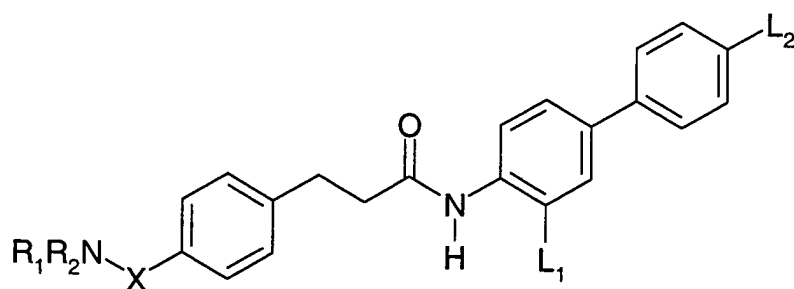
6.71		H	CF ₃
6.72		H	CF ₃
6.73		H	CF ₃
6.74		H	CF ₃
6.75		H	CF ₃
6.76		H	CF ₃
6.77		H	CF ₃

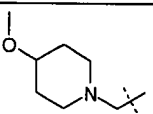
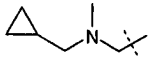
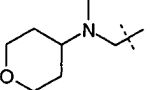
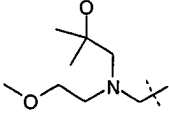
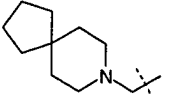
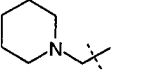
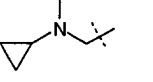
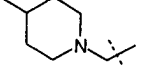


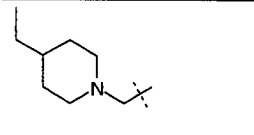
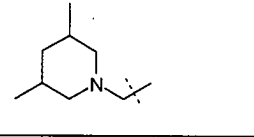
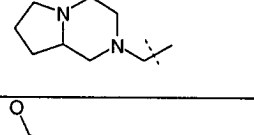
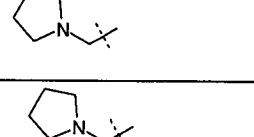
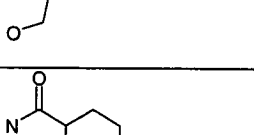
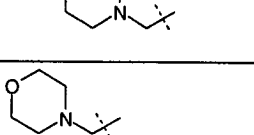
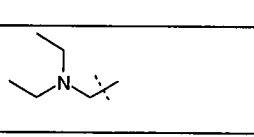
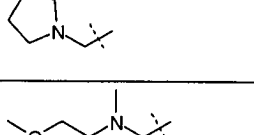
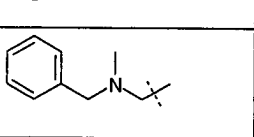
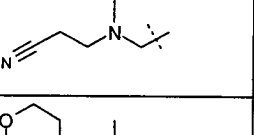
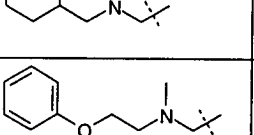
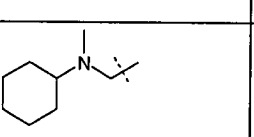



Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
6.78		H	Me
6.79		H	Me
6.80		H	Me
6.81		H	Me
6.82		H	Me

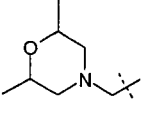
6.83		H	Me
6.84		H	Me
6.85		H	Me
6.86		H	Me
6.87		H	Me
6.88		H	Me
6.89		H	Me
6.90		H	Me
6.91		H	Me
6.92		H	Me
6.93		H	Me
6.94		H	Me
6.95		H	Me
6.96		H	Me
6.97		H	Me
6.98		H	Me

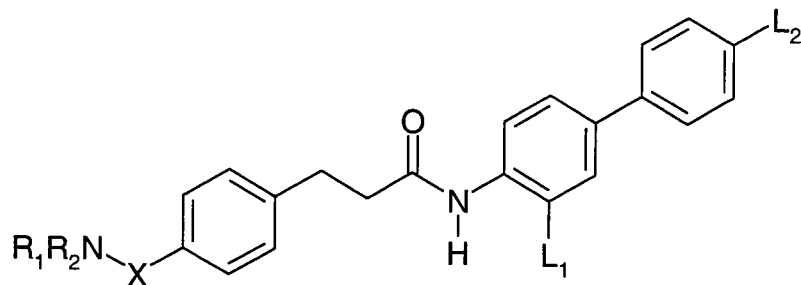
6.99		H	Me
6.100		H	Me
6.101		H	Me

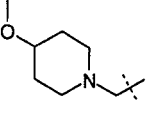
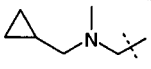
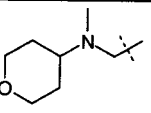
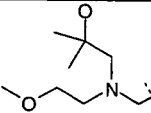
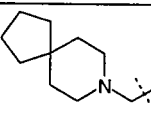
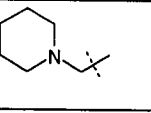
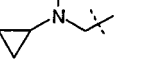
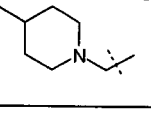
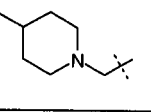


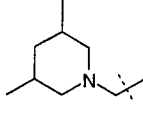
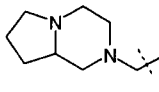
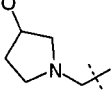
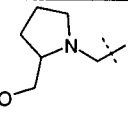
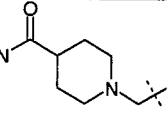
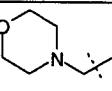
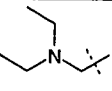
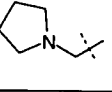
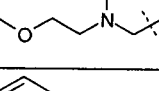
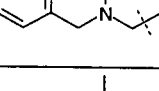
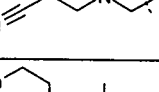
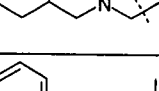
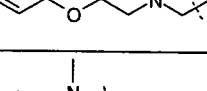
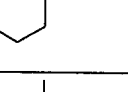
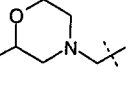
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
6.102		H	F
6.103		H	F
6.104		H	F
6.105		H	F
6.106		H	F
6.107		H	F
6.108		H	F
6.109		H	F

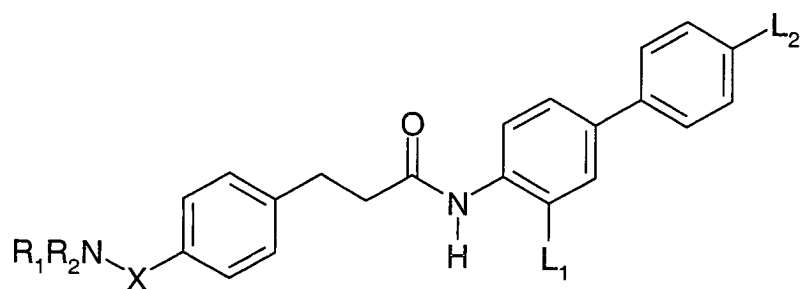
6.110		H	F
6.111		H	F
6.112		H	F
6.113		H	F
6.114		H	F
6.115		H	F
6.116		H	F
6.117		H	F
6.118		H	F
6.119		H	F
6.120		H	F
6.121		H	F
6.122		H	F
6.123		H	F
6.124		H	F

6.125		H	F
-------	---	---	---

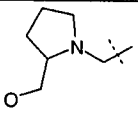
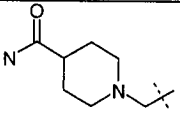
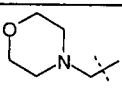
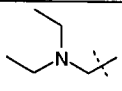
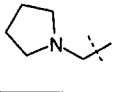
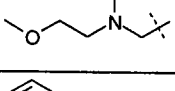
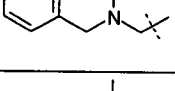
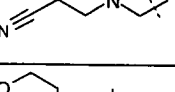
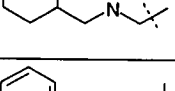
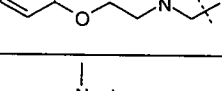
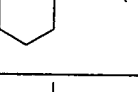
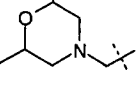


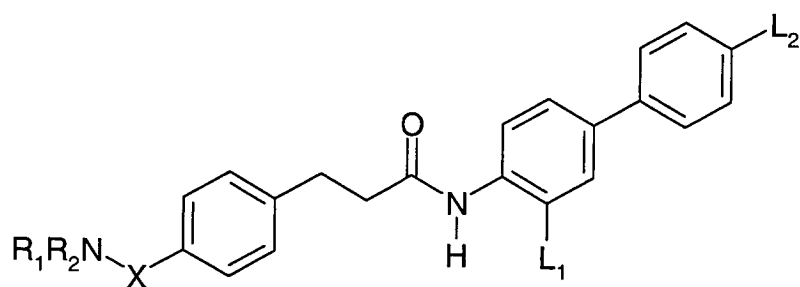
Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
6.126		F	CF ₃
6.127		F	CF ₃
6.128		F	CF ₃
6.129		F	CF ₃
6.130		F	CF ₃
6.131		F	CF ₃
6.132		F	CF ₃
6.133		F	CF ₃
6.134		F	CF ₃

6.135		F	CF ₃
6.136		F	CF ₃
6.137		F	CF ₃
6.138		F	CF ₃
6.139		F	CF ₃
6.140		F	CF ₃
6.141		F	CF ₃
6.142		F	CF ₃
6.143		F	CF ₃
6.144		F	CF ₃
6.145		F	CF ₃
6.146		F	CF ₃
6.147		F	CF ₃
6.149		F	CF ₃
6.150		F	CF ₃

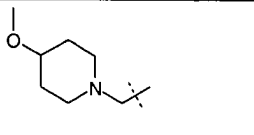
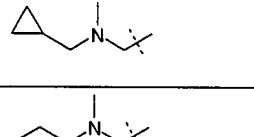
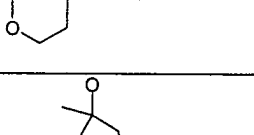
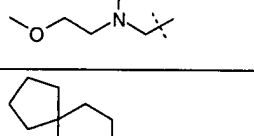
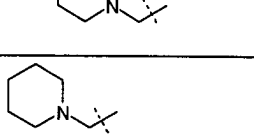
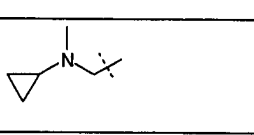
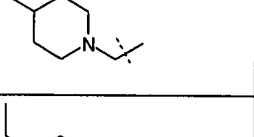
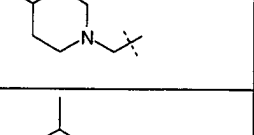
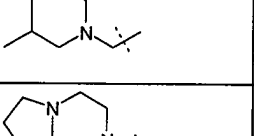
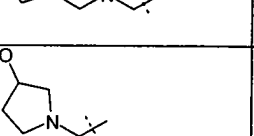
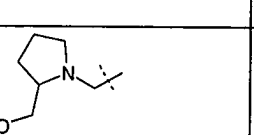
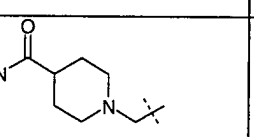
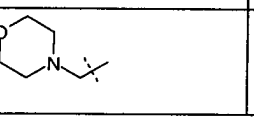




Beispiel	R ₁ R ₂ N-X	L ₁	L ₂
6.151		F	Me
6.152		F	Me
6.153		F	Me
6.154		F	Me
6.155		F	Me
6.156		F	Me
6.157		F	Me
6.158		F	Me
6.159		F	Me
6.160		F	Me
6.161		F	Me
6.162		F	Me

6.163		F	Me
6.164		F	Me
6.165		F	Me
6.166		F	Me
6.167		F	Me
6.168		F	Me
6.169		F	Me
6.170		F	Me
6.171		F	Me
6.172		F	Me
6.173		F	Me
6.174		F	Me



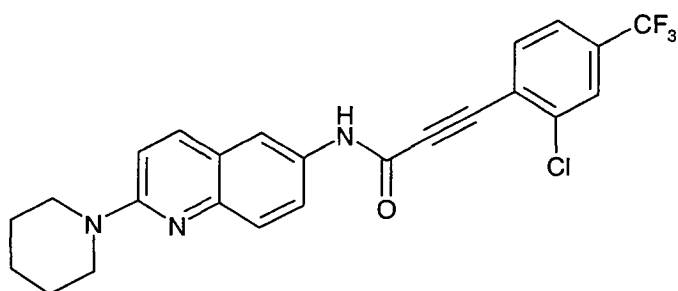
Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2
----------	-------------	-------	-------

6.175		F	F
6.176		F	F
6.177		F	F
6.178		F	F
6.179		F	F
6.180		F	F
6.181		F	F
6.182		F	F
6.183		F	F
6.184		F	F
6.185		F	F
6.186		F	F
6.187		F	F
6.188		F	F
6.189		F	F

6.190		F	F
6.191		F	F
6.192		F	F
6.193		F	F
6.194		F	F
6.195		F	F
6.196		F	F
6.197		F	F
6.198		F	F

Beispiel 7.1:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-piperidin-1-yl-chinolin-6-yl)-amid



7.1.a. 6-Amino-2-piperidin-2-yl-chinolin

[0417] Hergestellt analog 3.1.b aus 6-Nitro-2-piperidin-2-yl-chinolin.

Ausbeute: 0,79 g (59,6% der Theorie)

 $C_{14}H_{17}N_3$ (M= 227,31)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 228 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 228R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

7.1.b. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-piperidin-1-yl-chinolin-6-yl)-amid

[0418] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und 6-Amino-2-piperidin-2-yl-chinolin.

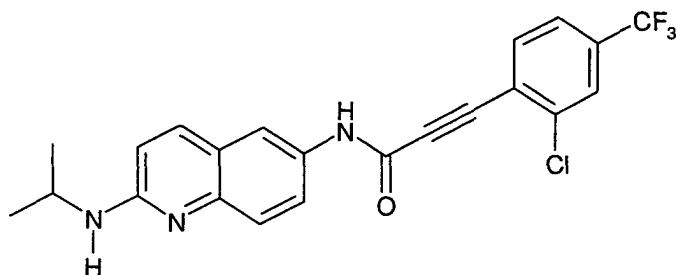
Ausbeute: 170 mg (37,1 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 176-179 °C

$C_{24}H_{19}ClF_3N_3O$ (M= 457,88)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458
 R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Beispiel 7.2:

3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-isopropylamino-chinolin-6-yl)-amid



[0419] 7.2.a. Isopropyl-(6-nitro-chinolin-2-yl)-amin

[0420] Zu einer Lösung aus 1,25 g (5,99 mmol) 2-Chlor-6-nitro-chinolin in 50 ml Ethanol werden 2,55 ml (29,96 mmol) Isopropylamin gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in der Mikrowelle zwei Stunden auf 65 °C erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand in 20 ml DMF aufgenommen, mit 2,55 ml (29,96 mmol) Isopropylamin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser extrahiert. Die wässrigen Phasen werden zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens anschließend entfernt. Ausbeute: 0,75 g (54,1% der Theorie)

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (M= 221,25)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232
 R_F-Wert: 0,48 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 2:1)

7.2.b. N²-Isopropyl-chinolin-2,6-diamin

[0421] Hergestellt analog 3.1.b aus Isopropyl-(6-nitro-chinolin-2-yl)-amin.

Ausbeute: 0,51 g (78,1 % der Theorie)

$C_{12}H_{15}N_3$ (M= 201,27)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 202 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 202
 R_F-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

7.2.c. 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure-(2-isopropylamino-chinolin-6-yl)-amid

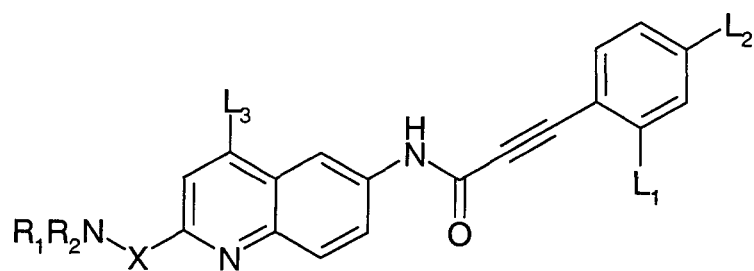
[0422] Hergestellt analog Beispiel 2.3.f. aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propinsäure und N²-Isopropyl-chinolin-2,6-diamin.

Ausbeute: 140 mg (46,3 % der Theorie)

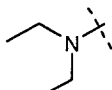
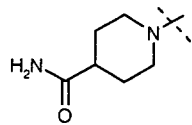


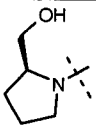
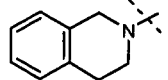
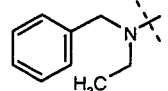
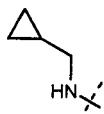
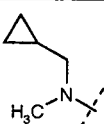
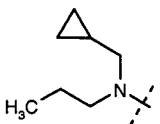
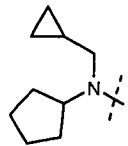
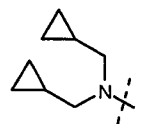
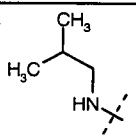
Schmelzpunkt: 57-60 °C

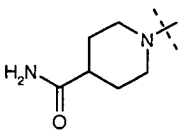
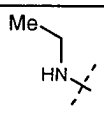

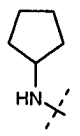
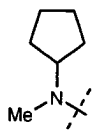
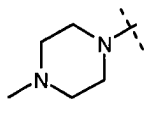

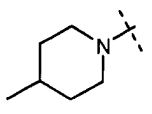
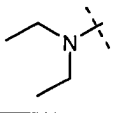
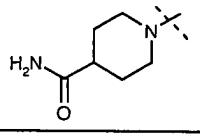

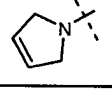
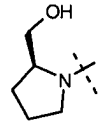
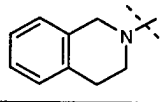
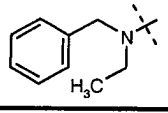
$C_{22}H_{17}ClF_3N_3O$ (M= 431,84)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434
 R_F-Wert: 0,49 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 2:1)

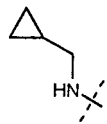
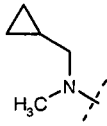
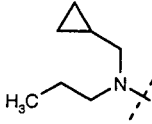
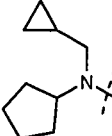
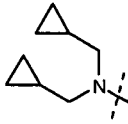
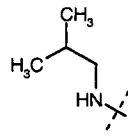
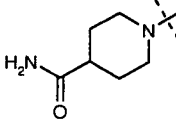
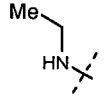

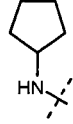
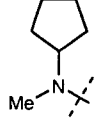
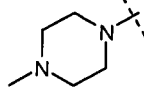
[0423] Analog Beispiel 7.1 werden folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R_1R_2N-X	L_1	L_2	L_3
7.3		-Cl	-CF ₃	-H
7.4		-Cl	-CF ₃	-H

7.5		-Cl	-CF ₃	-H
7.6		-Cl	-CF ₃	-H
7.7		-Cl	-CF ₃	-H
7.8		-Cl	-CF ₃	-H
7.9		-Cl	-CF ₃	-H
7.10		-Cl	-CF ₃	-H
7.11		-Cl	-CF ₃	-H
7.12		-Cl	-CF ₃	-H
7.13		-Cl	-CF ₃	-H
7.14		-Cl	-CF ₃	-H
7.15		-Cl	-CF ₃	-H
7.16		-Cl	-CF ₃	-H
7.17		-Cl	-CF ₃	-H

7.18		-Cl	-CF ₃	-H
7.19		-Cl	-CF ₃	-H
7.20		-Cl	-CF ₃	-H
7.21		-Cl	-CF ₃	-H
7.22		-Cl	-CF ₃	-H
7.23		-Cl	-CF ₃	-H
7.24		-Cl	-CF ₃	-Me
7.25		-Cl	-CF ₃	-Me
7.26		-Cl	-CF ₃	-Me
7.27		-Cl	-CF ₃	-Me
7.28		-Cl	-CF ₃	-Me
7.29		-Cl	-CF ₃	-Me
7.30		-Cl	-CF ₃	-Me
7.31		-Cl	-CF ₃	-Me
7.32		-Cl	-CF ₃	-Me

7.33		-Cl	-CF ₃	-Me
7.34		-Cl	-CF ₃	-Me
7.35		-Cl	-CF ₃	-Me
7.36		-Cl	-CF ₃	-Me
7.37		-Cl	-CF ₃	-Me
7.38		-Cl	-CF ₃	-Me
7.39		-Cl	-CF ₃	-Me
7.19		-Cl	-CF ₃	-Me
7.20		-Cl	-CF ₃	-Me
7.21		-Cl	-CF ₃	-Me
7.21		-Cl	-CF ₃	-Me
7.22		-Cl	-CF ₃	-Me

[0424] Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogdijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem.

Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode:	MCH Bindung an hMCH-1 R transfizierten Zellen
Spezies:	Human
Testzelle:	hMCH-1 R stabil-transfiziert in CHO/Galpa16 Zellen
Resultate:	IC50 Werte

[0425] Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpa16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

[0426] 200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfibrerfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (Top-Count von Packard).

[0427] Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

[0428] Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

[0429] Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem¹²⁵I-MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

[0430] Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca^{2+} Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)
Spezies: Human
Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen
Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6}M)
 2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

[0431] Klonale CHO/Galphi16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1 % PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C , 5% CO_2 und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenecid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung ($1 \times$ HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenecid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1 % BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M , Signal wird auf 100% nor-

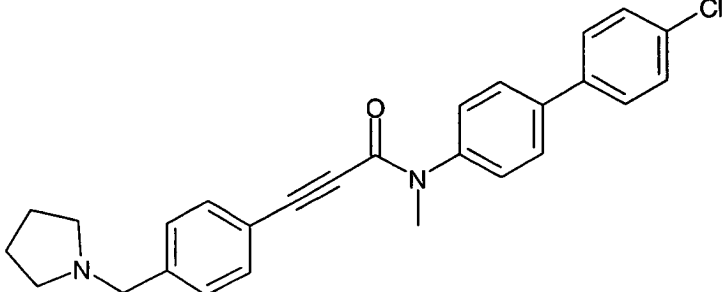
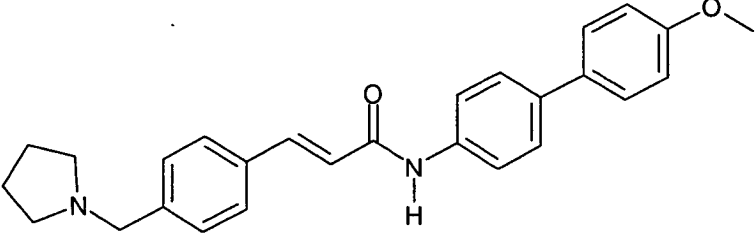
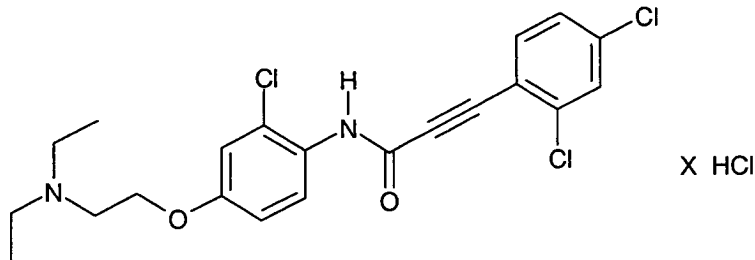
miert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

[0432] Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$pKB = \log \left(\frac{EC_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH})}{EC_{50}(\text{MCH})} - 1 \right) - \log C_{(\text{Testsubstanz})}$$

[0433] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5} M, insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-6} M, erhalten.

[0434] Folgende IC50 Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	Struktur	IC50-Wert
1.23		7,5 nM
5.1		20 nM
4.8		50 nM

[0435] Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel A

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinecapseln	50.0 mg
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

[0436] Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinecapseln abgefüllt.

Beispiel B

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:

[0437] Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel C

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:

[0438] Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel D

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:	Wirkstoff 1.0 mg
Lecithin 0.1	Treibgas ad 50.0 µl

Herstellungsverfahren:

[0439] Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel E

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

[0440] Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel F

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

[0441] Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel G

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

[0442] Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auf-

lösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel H

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

[0443] Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

[0444] Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

[0445] Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

[0446] Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel K

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

[0447] Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel L

Iniektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

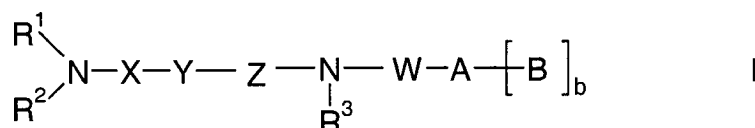
Wirksubstanz 10 mg	Mannitol 50 mg
Human-Serum-Albumin 10 mg	Wasser für Injektionszwecke ad 1 ml

Herstellung:

[0448] Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R¹, R² unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R¹¹ substituierte C₁₋₈-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine -CH₂-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR¹³- ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R¹² ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R¹ und R² bilden eine C₂₋₈-Alkylen-Brücke, in der

– ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein können und/oder

– ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -SO-, -(SO₂)-, -C=N-O-R¹⁸, -CO-, -C(=CH₂)- oder -NR¹³-derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe -C=N-O-R¹⁸ oder -CO- nicht unmittelbar mit der Gruppe R¹R²N- verbunden ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

– über eine Einfach- oder Doppelbindung,

– über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,

– über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

– über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

R³ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl,

X eine Einfachbindung oder eine C₁₋₈-Alkylen-Brücke, in der

– eine -CH₂-Gruppe, die nicht mit der Gruppe R¹R²N- unmittelbar verbunden ist, durch -CH=CH- oder -C≡C-

ersetzt sein kann und/oder

– ein oder zwei nicht benachbarte $-CH_2-$ -Gruppen, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N - unmittelbar verbunden sind, unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

W bedeutet eine Einfachbindung, wobei

Z $-C=C-C(=O)-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-C(=O)-$ oder $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-C(=O)$ bedeutet, oder

W bedeutet $-C(=O)-C=C-$, wobei

Z eine Einfachbindung bedeutet; und

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen, wobei für den Fall, dass der Index b den Wert 0 besitzt, die Gruppe Cy keine Amino-Gruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist;

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

b den Wert 0 oder 1,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

– eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,

– eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,

– eine Phenyl-Gruppe,

– eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,

– eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,

– eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch eine $-CO-$, $-C(=CH_2)-$, $-(SO)-$ oder $-(SO_2)-$ Gruppe ersetzt sein können, und wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N- $(C_{1-4}$ -alkyl)-imino-, Methylen-, C_{1-4} -Alkyl-methylen- oder Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

R^4 eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{3-6} -Alkynyl,

R^{7a} , R^{7c} H, F, Cl, C_{1-4} -Alkyl oder CF_3 ,

R^{7b} , R^{7d} H, F, C_{1-4} -Alkyl, wobei R^{7b} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können;

R^{10} Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ω - $(C_{1-4}$ -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkoxy-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkoxy- oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkoxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl-, R^{11} C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-O-, Cyano, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-,

R^{12} eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,

R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -,

$R^{18}R^{19}N-CO-$, $R^{15}-O-C_{1-3}-alkyl$, $R^{15}-O-CO-C_{1-3}-alkyl$, $R^{15}-O-CO-NH-$, $R^{15}-SO_2-NH-$, $R^{15}-O-CO-NH-C_{1-3}-alkyl-$, $R^{15}-SO_2-NH-C_{1-3}-alkyl-$, $R^{15}-CO-C_{1-3}-alkyl-$, $R^{15}-CO-O-C_{1-3}-alkyl-$, $R^{16}R^{17}N-C_{1-3}-alkyl-$, $R^{18}R^{19}N-CO-C_{1-3}-alkyl-$ oder $Cy-C_{1-3}-alkyl-$,

$R^{15} H$, $C_{1-4}-Alkyl$, $C_{3-7}-Cycloalkyl$, $C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-$, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}-alkyl-$, Pyridinyl oder Pyridinyl- $C_{1-3}-alkyl-$,

$R^{16} H$, $C_{1-6}-Alkyl$, $C_{3-7}-Cycloalkyl$, $C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-$, $C_{4-7}-Cycloalkenyl$, $C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl-$, ω -Hydroxy- $C_{2-3}-alkyl-$, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- $C_{2-3}-alkyl-$, Amino- $C_{2-6}-alkyl-$, $C_{1-4}-Alkyl-Amino-C_{2-6}-alkyl-$, Di-($C_{1-4}-alkyl$)-Amino- $C_{2-6}-alkyl-$ oder Cyclo- $C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-6}-alkyl-$,

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}-alkyl$, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl- $C_{1-3}-alkyl-$, C_{1-4} -Alkoxy- $C_{1-3}-alkyl-$, C_{1-4} -Alkoxy- $C_{1-3}-alkyl-$, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- $C_{2-3}-alkyl-$, N-(C_{1-4} -Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- $C_{2-3}-alkyl-$, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino- $C_{2-3}-alkyl$ oder N-(C_{1-4} -Alkylsulfonyl)-N(C_{1-4} -Alkyl)-amino- $C_{2-3}-alkyl-$,

R^{18} , R^{19} unabhängig voneinander H oder $C_{1-6}-Alkyl$,

R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, $C_{1-6}-Alkyl$, $C_{2-6}-Alkenyl$, $C_{2-6}-Alkynyl$, $C_{3-7}-Cycloalkyl$, $C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-$, Hydroxy- $C_{1-4}-alkyl$, $R^{22}-C_{1-3}-alkyl$ oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

R^{21} $C_{1-4}-Alkyl$, ω -Hydroxy- $C_{2-3}-alkyl$, ω - $C_{1-4}-Alkoxy-C_{2-6}-alkyl$, ω - $C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-6}-alkyl$, ω -Di-($C_{1-4}-alkyl$)-amino- $C_{2-6}-alkyl$, ω -Cyclo- $C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-6}-alkyl$, Phenyl- $C_{1-3}-alkyl-$, $C_{1-4}-Alkyl-carbonyl$, $C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl$ oder $C_{1-4}-Alkylsulfonyl$,

R^{22} Phenyl- $C_{1-3}-alkoxy$, Cyclo- $C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-4}-alkoxy-$, OHC-, HO-N=HC-, $C_{1-4}-Alkoxy-N=HC-$, $C_{1-4}-Alkoxy$, $C_{1-4}-Alkylthio$, Carboxy, $C_{1-4}-Alkylcarbonyl$, $C_{1-4}-Alkoxy- $C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl$, Di-($C_{1-4}-alkyl$)-aminocarbonyl, Cyclo- $C_{3-6}-alkyl-amino-carbonyl$, Cyclo- $C_{3-6}-alkylenimino-carbonyl$, Cyclo- $C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-4}-alkyl-aminocarbonyl$, Phenyl-amino-carbonyl, $C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl$, $C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl$, $C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino-$, Amino-, $C_{1-4}-alkylamino-$, Di-($C_{1-4}-alkyl$)-amino-, $C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-amino-$, Cyclo- $C_{3-6}-alkylenimino-$, Phenyl- $C_{1-3}-alkylamino-$, N-($C_{1-4}-Alkyl$)-phenyl- $C_{1-3}-alkylamino-$, Acetylamino-, Propionyl-amino-, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-$

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^4 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{10} bis R^{22} , jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, $C_{1-4}-Alkyl$, $C_{1-4}-Alkoxy-$, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, $C_{1-3}-alkylamino-$, Di-($C_{1-3}-alkyl$)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}-alkyl-$, $C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl-$ und Di-($C_{1-3}-Alkyl$)-amino- $C_{1-3}-alkyl-$ aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1) bis (M14) nicht umfasst sind:

(M1) N-[4-[(Methylamino)sulphonylmethyl]phenyl]-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-1-H-indole-5-propanamid oxalat,

(M2) 3-[2-[3-[3,6-dihydro-4-(2-naphthyl)-1(2H)-pyridinyl]-2-hydroxypropoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,

(M3) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(1-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,

(M4) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-methyl-N-phenyl-2-propenamid,

(M5) 3-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-naphthyl)-1-piperidinyl]propoxy]phenyl]-N-phenyl-2-propenamid,

(M6) N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]phenyl]-3-phenyl-2-propinamid,

(M7) 2'-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-3-phenyl-propiolanilid

(M8) 2-(Methylthio)-5-[[3-[4-(octadecylamino)phenyl]-1-oxopropyl]amino]-benzoesäure, einschließlich dem Trifluoracetatsalz,

(M9) 4-Amino-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,

(M10) 4-(dimethylamino)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-benzolpropanamid,

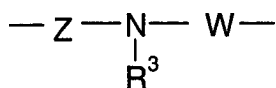
(M11) β -methyl-4-[[3-[2-[(2-methylphenyl)amino]-6-benzoxazolyl]-1-oxopropylamino]-benzolpropansäure,

(M12) 4-[3-[[1-Oxo-3-[2-(phenylamino)-6-benzoxazolyl]-propyl]amino]phenoxy]-butansäure,

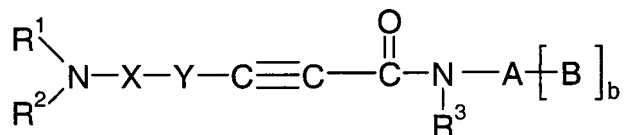
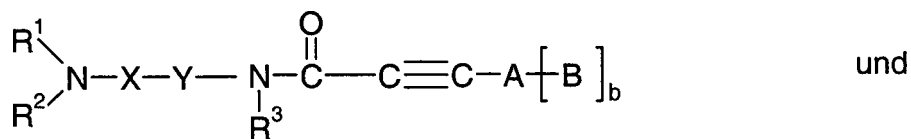
(M13) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäure

(M14) 2-Chlor-5-[[1-oxo-3-[4-[(5-phenylpentyl)amino]phenyl]propyl]amino]-benzoesäuremethylester

2. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe

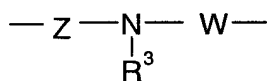


ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

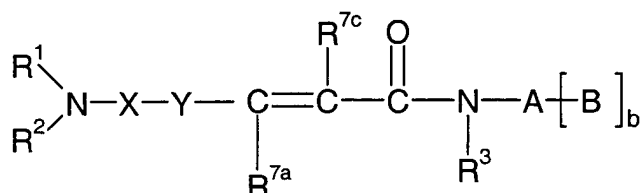
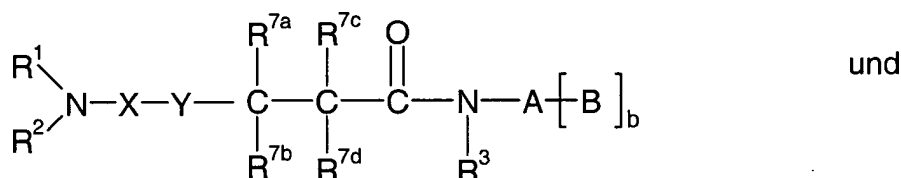


worin R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, A, B und b die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

3. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe



ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , X, Y, A, B und b die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

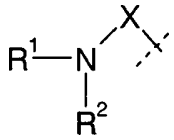
4. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Carboxyl- C_{1-4} -alkyl-, Amino- C_{2-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-, Pyrrolidinyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl-, Piperidinyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl, Piperidinyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Pyridyl oder Pyridyl- C_{1-3} -alkyl- bedeuten,

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

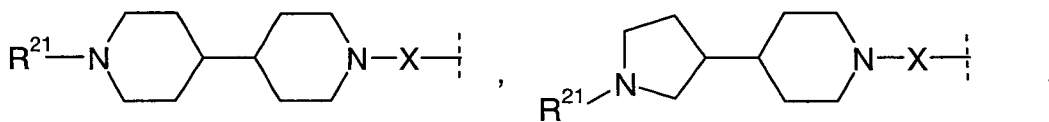
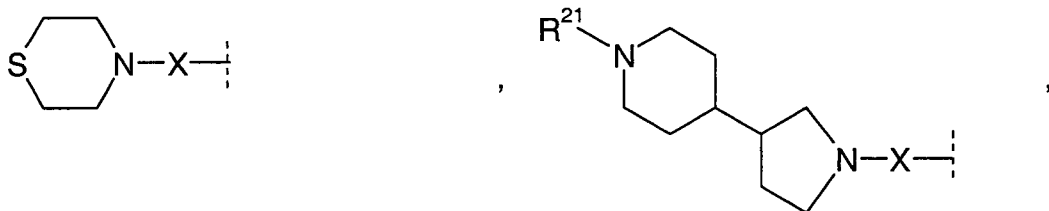
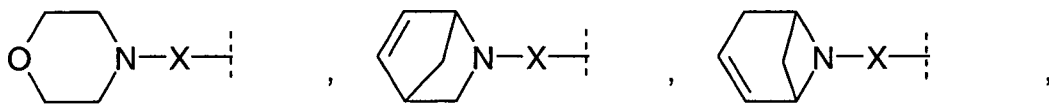
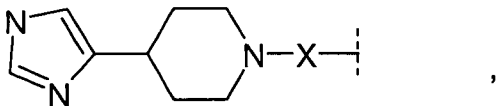
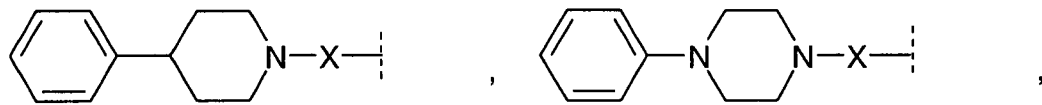
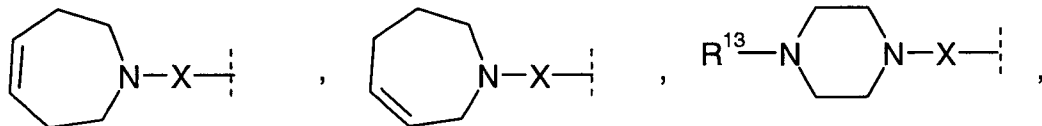
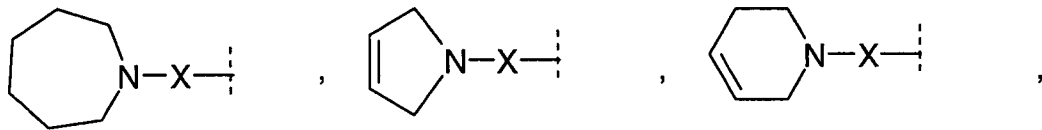
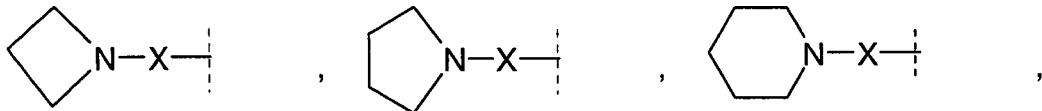
5. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O- C_{1-4} -alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bildet, wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocycli-

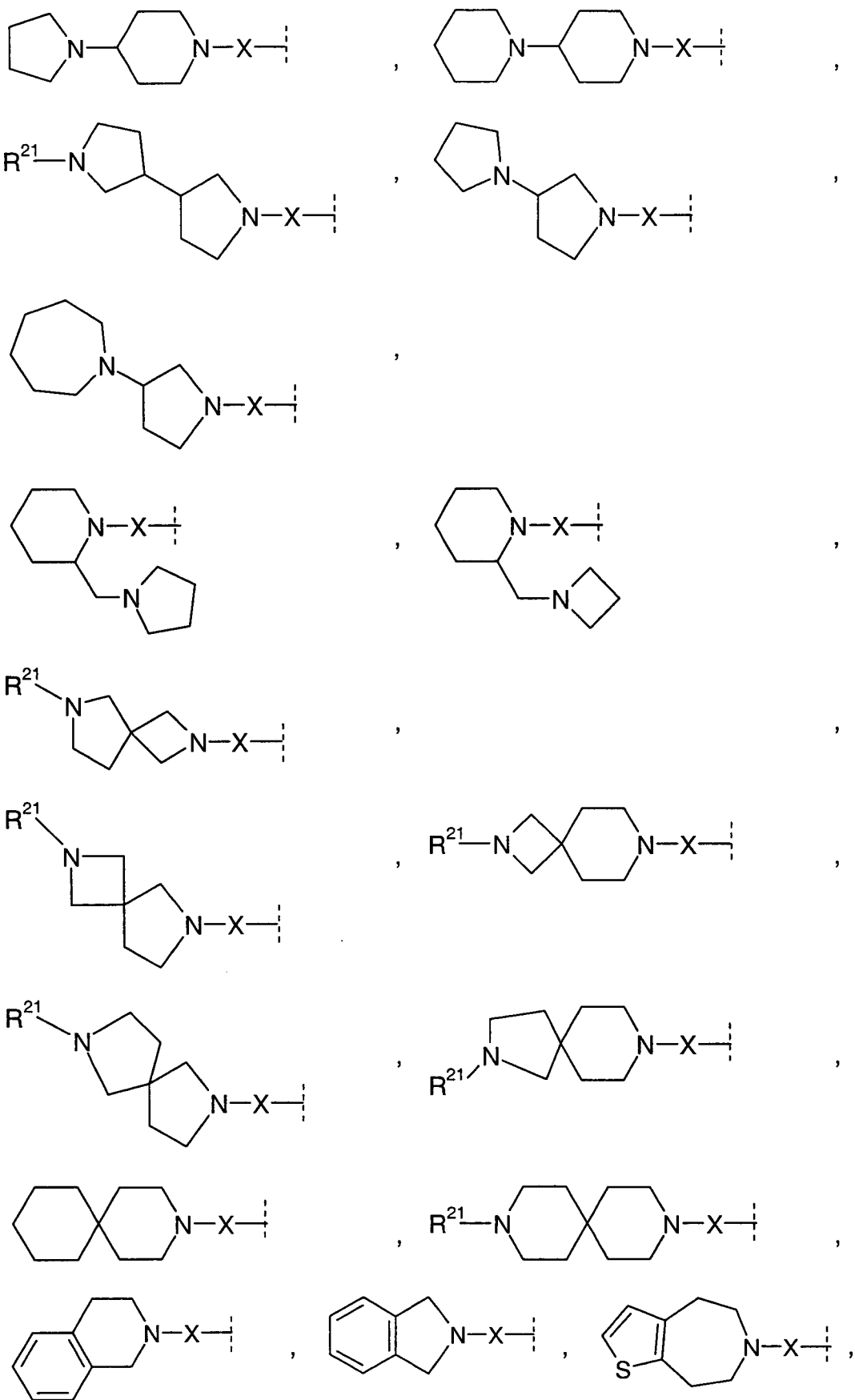
schen Gruppen Cy substituiert sein kann, wobei R¹³, R¹⁴ und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

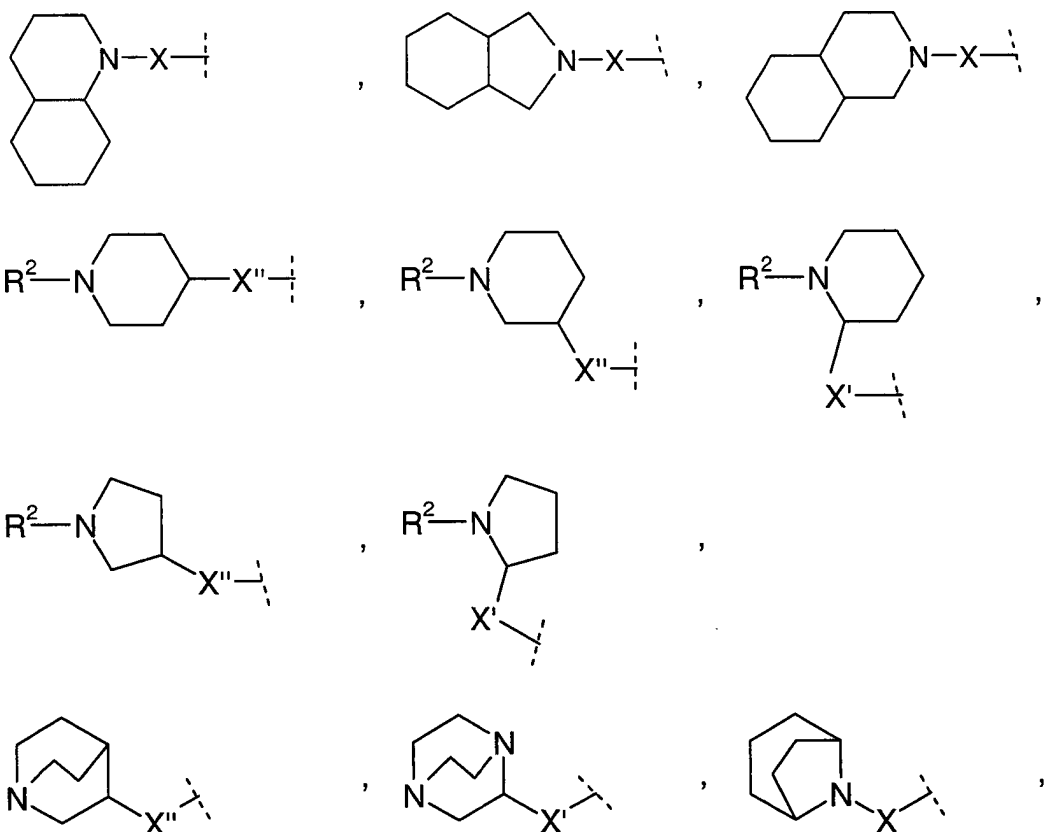
6. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt







worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X' , X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C_{1-3} -Alkylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-, $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder $-C_{1-3}$ -Alkylen-N(C_{1-3} -alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch $-O-C_{1-3}$ -Alkylen-, $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder $-N(C_{1-3}\text{-alkyl})-C_{1-3}$ -Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch $-NH$ -, $-N(C_{1-3}\text{-alkyl})$ - oder $-O$ - bedeutet, wobei in den zuvor für X' , X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X' , X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und worin R^2 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

7. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine unverzweigte C_{1-4} -Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, C_{2-4} -Alkylenoxy oder C_{2-4} -Alkylen- NR^4 - bedeutet,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

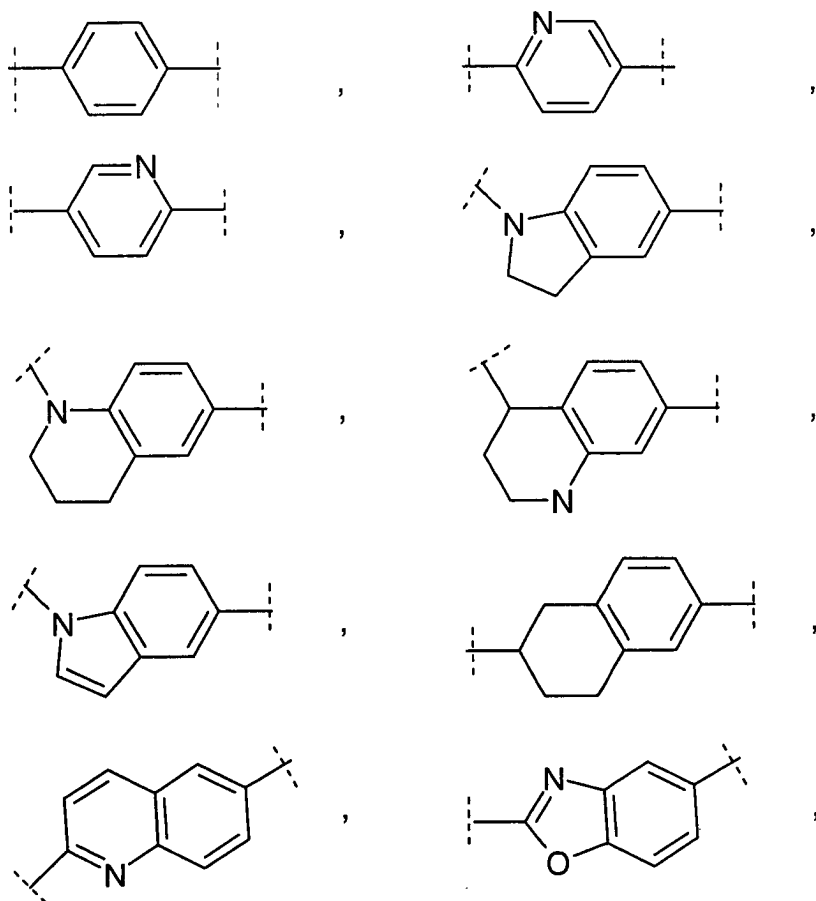
wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F

und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und worin R^1 , R^4 und R^{10} wie in Anspruch 1 definiert sind.

8. Amid-Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ bedeutet, wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei in X ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und worin R^1 , R^4 und R^{10} eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

9. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyll, Dihydrochinolinyll, Tetrahydrochinolinyll, Isochinolinyll, Dihydroisochinolinyll, Tetrahydroisochinolinyll und Benzoxazolinyll, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können, wobei R^1 mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 und 2 angegeben verbunden sein können, und X, R^1 , R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

10. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, worin R^{20} und R^{21} wie in Anspruch 1 definiert sind.

11. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, wobei die Gruppe Cy keine Aminogruppe als Substituenten in ortho-Stellung zur Brücke W aufweist, und R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

12. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 0 besitzt.

13. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 1 besitzt und B eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furanyl, Thienyl und Pyridyl besitzt, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und R^{20} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

14. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

Y eine Bedeutung gemäß Anspruch 10,
A eine Bedeutung gemäß Anspruch 11,
B eine Bedeutung gemäß Anspruch 13 und
b den Wert 0 oder 1 besitzt.

15. Amid-Verbindungen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 wie in Anspruch 4 oder 5 definiert sind, X wie in Anspruch 8 definiert ist,

W und Z wie in den Ansprüchen 2 oder 3 definiert sind.

16. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Amino, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- C_{1-3} -alkyl-amino-, Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R^{20} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können und im Falle eines Phenyl-Rings dieser zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

17. Physiologisch verträgliche Salze der Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16.

18. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ein Salz gemäß Anspruch 17 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

19. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ein Salz gemäß Anspruch 17 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

20. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

21. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Reduzierung des Körpergewichts und/oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.

22. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.

23. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

24. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

25. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislaufkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

26. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörun-

gen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

27. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

28. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 18 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ein Salz gemäß Anspruch 17 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

29. Arzneimittel, enthaltend
einen ersten Wirkstoff, der aus den Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 17, einschließlich der durch die Maßgaben (M1) bis (M14) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist sowie
einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen