



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 04 755 T2 2006.05.18**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 360 187 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 04 755.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/00152**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 716 531.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/060902**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.01.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **08.08.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.11.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.05.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 487/04 (2006.01)**

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0100326 02.02.2001 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BJÖRSNE, Magnus, S-431 83 Mölndal, SE;

PONTEN, Fritiof, S-431 83 Mölndal, SE;

STRANLUND, Gert, S-431 83 Mölndal, SE;

SVENSSON, Peder, S-413 09 Göteborg, SE;

WILSTERMANN, Michael, S-431 83 Mölndal, SE

(54) Bezeichnung: **"3,7-DIAZABICYCLO(3.3.0)OCTANE UND DEREN VERWENDUNG BEI DER BEHANDLUNG VON HERZRYTHMUSSTÖRUNGEN"**

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

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

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue, pharmazeutisch wertvolle Verbindungen, insbesondere Verbindungen, die sich zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eignen.

Hintergrund der Erfindung und Stand der Technik

[0002] Herzrhythmusstörungen können als Anomalien bei der Frequenz, der Regelmäßigkeit bzw. der Ausgangsstelle des kardialen Impulses oder als Leitungsstörungen, die zu einer anomalen Aktivierungssequenz führen, definiert werden. Klinisch lassen sich Arrhythmien nach der vermuteten Ursprungsstelle (d.h. als supraventrikuläre Arrhythmien, die atriale und atrioventrikuläre Arrhythmien einschließen, und ventrikuläre Arrhythmien) und/oder nach der Frequenz (d.h. Bradyarrhythmien (langsam) und Tachyarrhythmien (schnell)) klassifizieren.

[0003] Bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen waren die negativen Ergebnisse von klinischen Studien (siehe beispielsweise das Ergebnis des Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), von dem im New England Journal of Medicine, 321, 406 (1989) berichtet wurde) mit „herkömmlichen“ Antiarrhythmika, die vor allem durch eine Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit wirken (Klasse-I-Antiarrhythmika) Anlaß zur Entwicklung von Arzneimitteln in Richtung auf Verbindungen, die selektiv die kardiale Repolarisierung verzögern und somit das QT-Intervall verlängern. Klasse-III-Antiarrhythmika können als Arzneimittel definiert werden, die das transmembrane Aktionspotential (das durch die Blockierung von nach außen gerichteten K⁺-Strömen oder vermehrte nach innen gerichtete Ionenströme verursacht werden kann) und die Refraktärität verlängern, ohne das kardiale Erregungsleitungssystem zu beeinflussen.

[0004] Einer der Hauptnachteile der bislang bekannten Arzneimittel, die durch eine Verzögerung der Repolarisierung wirken (Klasse III oder andere) ist, daß von allen diesen Verbindungen bekannt ist, daß sie eine als Torsades de Pointes (atypische ventrikuläre Tachykardie) bekannte, unverwechselbare Form von Proarrhythmie zeigen, die gelegentlich tödlich ausgehen kann. Unter Sicherheitsgesichtspunkten ist die Minimierung dieses Phänomens (von dem auch gezeigt wurde, daß es als Folge der Verabreichung von Nicht-Herzmitteln wie Phenothiazinen, tricyclischen Antidepressiva, Antihistaminen und Antibiotika auftreten kann) ein Schlüsselproblem, das es bei der Bereitstellung wirksamer Antiarrhythmika zu lösen gilt.

[0005] Auf Bispidinen (3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonanen) basierende Antiarrhythmika sind unter anderem aus der internationalen Patentanmeldung WO 91/07405 und WO 99/31100, aus den europäischen Patentanmeldungen 306 871, 308 843 und 665 228 und aus den US-Patentschriften 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 und 5,468,858, sowie aus Zeitschriftenartikeln einschließlich unter anderem J. Med. Chem. 39, 2559, (1996), Pharmacol. Res., 24, 149 (1991), Circulation, 90, 2032 (1994) und Anal. Sci. 9, 429, (1993) bekannt. Verbindungen, die auf 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan basieren, werden in diesen Dokumenten weder offenbart noch nahegelegt.

[0006] Auf 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan basierende Verbindungen sind als für verschiedene medizinische Anwendungen geeignet bekannt, einschließlich, unter anderem, als: Antimigrainemittel (wie in WO 98/06725 und WO 97/11945 beschrieben); Antibiotika (wie in WO 97/10223 und WO 96/35691 beschrieben); Neuroleptika (wie in WO 95/15327 und WO 95/13279 beschrieben); Serotoninwiederaufnahmehemmer (wie in WO 96/07656 beschrieben); Thrombininhibitoren (wie in Helvetica Chim. Acta 83, 855 (2000), Chem. & Biol. 4, 287 (1997) und Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 34, 1739 (1995) beschrieben); und Anxiolytika (wie in J. Med. Chem. 32, 1024 (1989) beschrieben). Weiterhin wurden auf 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan basierende Verbindungen unter anderem zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (wie in DE 39 30 266 A1 beschrieben) und durch Störungen des glutaminergen Systems verursachte Krankheiten (wie in WO 01/04107 beschrieben) eingesetzt.

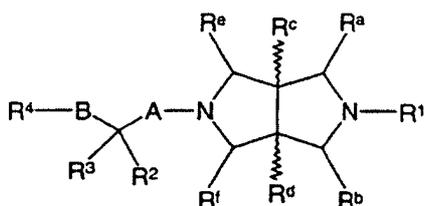
[0007] Andere 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octanverbindungen sind als chemische Kuriositäten unter anderem aus J. Heterocyclic. Chem. 20, 321 (1983), Chem. Ber. 101, 3010 (1968), J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1475 (1983), Tetrahedron, Suppl. 8 Teil I, 279 (1966) und J. Org. Chem. 61, 8897 (1996) bekannt. Weiterhin ist bekannt, daß sich 3,7-Bis(1-phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan zur Steuerung der Enantioselektivität von Reaktionen zwischen Grignard-Verbindungen und Aldehyden eignet (wie in Tetrahedron 5, 569 (1994) beschrieben).

[0008] In keinem der oben erwähnten Dokumente aus dem Stand der Technik, die 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octane betreffen, wird offenbart bzw. nahegelegt, daß die dort offenbarten Verbindungen sich zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eignen.

[0009] Überraschenderweise wurde gefunden, daß eine neue Gruppe von auf 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan basierenden Verbindungen elektrophysiologische Wirkung, vorzugsweise elektrophysiologische Klasse-III-Wirkung, zeigt und von diesen Verbindungen daher zu erwarten steht, daß sie bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen von Nutzen sind.

Offenbarung der Erfindung

[0010] Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



in welcher die wellenförmigen Linien für eine gegebenenfalls vorhandene relative cis- oder trans-Stereochemie stehen;

R¹ für C₁₋₁₂-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} und -S(O)₂R⁹), Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} oder -S(O)₂R⁹ steht;

R^{5a} bis R^{5d} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het³ und -NHC(O)R¹⁰), Aryl oder Het⁴ stehen oder R^{5d} zusammen mit R⁸ für C₃₋₆-Alkylen steht (wobei die Alkylengruppe gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist);

R¹⁰ für H, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano, Aryl, -NHC(O)R¹¹) oder Aryl steht;

R¹¹ für H, C₁₋₄-Alkyl oder Aryl steht;

R⁶ für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl), Aryl, -C(O)R^{12a}, -C(O)OR^{12b} oder -C(O)N(H)R^{12c} steht;

R^{12a}, R^{12b} und R^{12c} für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl steht oder R^{12a} und R^{12c} für H stehen;

X für O oder S steht;

R⁷ jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für Aryl oder C₁₋₁₂-Alkyl steht (wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} und Het⁵ substituiert und/oder terminiert ist);

R^{13a} und R^{13b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl oder Aryl stehen;

R⁸ jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy (wobei die beiden letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy substituiert und/oder terminiert sind), -D-Aryl, -D-Aryloxy, -D-Het⁶, -D-N(H)C(O)R^{14a}, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)R^{14b}, -D-C(O)OR^{15b}, -D-C(O)N(R^{14c})R^{14d} steht, oder R⁸ zusammen mit R^{5d} für C₃₋₆-Alkylen steht (wobei die Alkylengruppe gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist);

R^{14a} bis R^{14d} unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl stehen oder R^{14c} und R^{14d} zusammen für C₃₋₆-Alkylen stehen;

R^{15a} und R^{15b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl stehen;

D für eine direkte Bindung oder C₁₋₆-Alkylen steht;

R⁹ jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl), Aryl oder Het⁷ steht;

R² für H, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -E-OR¹⁶ oder -E-N(R¹⁷)R¹⁸ steht oder zusammen mit R³ für =O steht;

R³ für H oder C₁₋₆-Alkyl steht oder zusammen mit R² für =O steht;

R¹⁶ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b} oder -C(O)N(R^{20a})R^{20b} steht;

R¹⁷ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}, -C(O)OR^{19b}, -S(O)₂R^{19c}, -[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} oder -C(NH)NH₂

steht;

R¹⁸ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl oder -C(O)R^{19d} steht;

R^{19a} bis R^{19d} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Aryl und Het⁹), Aryl oder Het¹⁰ stehen oder R^{19a} und R^{19d} unabhängig voneinander für H stehen;

R^{20a} und R^{20b} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Aryl und Het¹¹), Aryl oder Het¹² stehen oder zusammen für C₃₋₆-Alkylen stehen, das gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist;

E jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht;

p für 1 oder 2 steht;

A für -G-, -J-N(R²¹)- oder -J-O- (wobei in den beiden letztgenannten Gruppen N(R²¹)- oder O- an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

B für -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n- oder -Z-O- steht (wobei in den beiden letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

G für eine direkte Bindung oder C₁₋₆-Alkylen steht;

J für C₂₋₆-Alkylen steht;

Z für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht;

R²¹ und R²² unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

R⁴ für Aryl oder Het¹³ steht, wobei diese beiden Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} und (nur im Fall von Het¹³) Oxo substituiert sind;

Het¹³ für eine vier- bis zwölfgliedrige heterocyclische Gruppe steht, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthält;

Het¹ bis Het¹² jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für vier- bis zwölfgliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei die heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten einschließlic =O, -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R^{24a})R^{24p} substituiert sind;

R^{23a} bis R^{23d} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl stehen;

R^{24a} bis R^{24p} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

n jedesmal für 0, 1 oder 2 steht; und

R^a bis R^f unabhängig voneinander für H oder C₁₋₄-Alkyl stehen;

wobei die Aryl- und Aryloxygruppen jeweils, wenn nicht anders angegeben, gegebenenfalls substituiert sind; und deren pharmazeutisch annehmbare Derivate;

mit der Maßgabe, daß:

(a) wenn R³ für H oder C₁₋₄-Alkyl steht; und

A für -J-N(R²¹)- oder -J-O- steht;

B nicht für -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- oder -N(R²²)-Z- steht (wobei in der letztgenannten Gruppe -N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

(b) wenn R² für -E-OR¹⁶ oder -E-N(R¹⁷)R¹⁸ steht, wobei E für eine direkte Bindung steht:

(i) A nicht für eine direkte Bindung, -J-N(R²¹)- oder -J-O- steht; und

(ii) B nicht für -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- oder -N(R²²)-Z- steht (wobei in der letztgenannten Gruppe -N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

(c) Het¹ und Het¹³ nicht für 9-gliedrige Heterocyclen stehen, die einen kondensierten Benzol- oder Pyridinring enthalten; und

(d) es sich bei den Verbindungen nicht um:

3,7-Bis(1-phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan;

2-{4-(7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-3-yl)butyl}-1,2-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxid;

3-Methyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan;

3-Cyclohexyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan;

3-(Thiazol-2-yl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan;

3-(2-Pyrimidyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan; oder

3-(5,5-Dimethoxy)pentyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan handelt; diese Verbindungen werden im folgenden als „erfindungsgemäße Verbindungen“ bezeichnet.

[0011] Wenn nicht anders angegeben, können wie oben definierte Alkylgruppen und Alkoxygruppen geradkettig oder, bei einer ausreichenden Anzahl (d.h. mindestens drei) an Kohlenstoffatomen, verzweigt und/oder cyclisch sein. Weiterhin können, wenn eine ausreichende Anzahl (d.h. mindestens vier) an Kohlenstoffatomen vorliegt, solche Alkyl- und Alkoxygruppen auch teils cyclisch/acyclisch sein. Diese Alkyl- und Alkoxygruppen können weiterhin gesättigt oder, wenn eine ausreichende Anzahl (d.h. mindestens zwei) an Kohlenstoffatomen vorhanden ist, ungesättigt und/oder durch ein oder mehrere Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein. Wenn nicht anders angegeben, können Alkyl- und Alkoxygruppen auch durch ein oder mehrere Halogen- und insbesondere Fluoratome substituiert sein.

[0012] Wenn nicht anders angegeben, können wie oben definierte Alkylengruppen geradkettig oder, wenn eine ausreichende Anzahl (d.h. mindestens zwei) an Kohlenstoffatomen vorhanden ist, verzweigt sein. Diese Alkylengruppen können ebenfalls gesättigt oder, wenn eine ausreichende Anzahl (d.h. mindestens zwei) an Kohlenstoffatomen vorhanden ist, ungesättigt und/oder durch ein oder mehrere Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein. Wenn nicht anders angegeben, können Alkylengruppen auch durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein.

[0013] Der Ausdruck "Aryl" schließt, so wie er hier verwendet wird, C₆₋₁₀-Arylgruppen wie Phenyl, Naphthyl und dergleichen ein. Der Ausdruck "Aryloxy" schließt, so wie er hier verwendet wird, C₆₋₁₀-Aryloxygruppen wie Phenoxy, Naphthoxy und dergleichen ein. Um Zweifel auszuschließen: Aryloxygruppen, auf die hier Bezug genommen wird, sind über das Sauerstoffatom der Oxygruppe mit dem Rest des Moleküls verbunden. Wenn nicht anders angegeben, können Aryl- und Aryloxygruppen durch einen oder mehrere Substituenten einschließlich -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch weitere Arylgruppen substituiert sein darf), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und/oder S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} (wobei Het¹, R^{23b} bis R^{23d} und R^{24a} bis R^{24p} und n wie oben definiert sind) substituiert sein. Substituierte Aryl- und Aryloxygruppen sind vorzugsweise durch einen bis drei Substituenten substituiert.

[0014] Der Ausdruck „Halogen“ schließt, wie er hier verwendet wird, Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

[0015] Zu den Het-Gruppen (Het¹ bis Het¹³), die erwähnt werden können, zählen die mit 1 bis 4 Heteroatomen (ausgewählt aus der aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel bestehenden Gruppe), wobei die Gesamtzahl der Atome im Ringsystem zwischen fünf und zwölf liegt. Het-Gruppen (Het¹ bis Het¹³) können vollgesättigt, ganz oder teilweise aromatisch und/oder bicyclisch sein. Zu den heterocyclischen Gruppen, die erwähnt werden können, zählen Benzodioxanyl, Benzodioxepanyl, Benzodioxolyl, Benzofuranyl, Benzofurazanyl, Benzimidazolyl, Benzomorpholinyl, Benzothiophenyl, Chromanyl, Cinnolinyl, Dioxanyl, Furanyl, Hydantoinyl, Imidazolyl, Imidazo[1,2-a]pyridinyl, Indolyl, Isochinolinyl, Isoxazolyl, Maleimido, Morpholinyl, Oxazolyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinonyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Chinazolinyll, Chinolinyl, 3-Sulfolenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, Thiazolyl, Thienyl, Thiochromanyl, Triazolyl und dergleichen. Als Werte für Het¹ können beispielsweise Piperazinyl und Thiazolyl erwähnt werden. Als Wert für Het² kann beispielsweise Thiazolyl erwähnt werden. Als Werte für Het⁴ können beispielsweise Isoxazolyl und Tetrahydropyranyl erwähnt werden. Als Werte für Het⁵ können beispielsweise Morpholinyl, Piperazinyl und Pyridinyl erwähnt werden. Als Werte für Het⁶ können beispielsweise Isoxazolyl und Tetrahydropyranyl erwähnt werden.

[0016] Ist eine Het-Gruppe (Het¹ bis Het¹³) durch eine oder mehrere Aryl und/oder Het¹-Gruppen substituiert, so kann der/können die Aryl- und/oder Het¹-Substituent(en) nicht selbst noch durch eine oder mehrere Aryl- und/oder Het¹-Gruppen substituiert sein. Substituenten an Het-Gruppen (Het¹ bis Het¹³) können sich gegebenenfalls an einem beliebigen Atom des Ringsystems einschließlich eines Heteroatoms befinden. Die Het-Gruppen (Het¹ bis Het¹³) können an ein beliebiges Atom des Ringsystems einschließlich (falls angemessen) ein Heteroatom oder ein Atom an einem kondensierten carbocyclischen Ring, der als Teil des Ringsystems vorhanden sein kann, gebunden sein. Het-Gruppen (Het¹ bis Het¹³) können auch in der N- oder S-oxidierten Form vorliegen.

[0017] Zu den pharmazeutisch annehmbaren Derivaten zählen Salze und Solvate. Als Salze können Säureadditionssalze erwähnt werden. Zu den pharmazeutisch annehmbaren Derivaten zählen auch, am 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan oder (wenn eine Het-Gruppe (Het¹ bis Het¹³) ein tertiäres Stickstoffatom enthält) an tertiären heterocyclischen Stickstoffen, quaternäre C₁₋₄-Alkylammoniumsalze und N-Oxide, mit der Maßgabe, daß, wenn ein N-Oxid vorhanden ist:

(a) keine Het-Gruppe (Het¹ bis Het¹³) ein nicht oxidiertes S-Atom enthält; und/oder

(b) n nicht für 0 steht, wenn B für $-Z-S(O)_n-$.

[0018] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können tautomer sein. In den Schutzbereich der Erfindung fallen alle tautomeren Formen und deren Mischungen.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und daher optisch isomer und/oder diastereoisomer sein. Diastereoisomere lassen sich durch herkömmliche Verfahren, z.B. Chromatographie oder fraktionelle Kristallisation, trennen. Die verschiedenen Stereoisomere können durch Auftrennung eines Racemats oder einer anderen Mischung der Verbindungen durch herkömmliche Verfahren, z.B. fraktionelle Kristallisation oder HPLC, isoliert werden. Alternativ dazu lassen sich die gewünschten optischen Isomere darstellen, indem man die entsprechenden optisch aktiven Ausgangsmaterialien unter Bedingungen umsetzt, bei denen es nicht zu einer Racemisierung bzw. Epimerisierung kommt, oder durch Derivatisierung, beispielsweise mit einer homochiralen Säure, und anschließender Trennung der diastereomeren Ester auf herkömmliche Weise (z.B. HPLC, Kieselgelchromatographie). Alle Stereoisomere fallen in den Schutzbereich der Erfindung.

[0020] Abkürzungen sind am Ende dieser Beschreibung aufgeführt.

[0021] Als Verbindungen der Formel I können beispielsweise die erwähnt werden, in denen:

R¹ für C₁₋₁₂-Alkyl steht (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het¹, $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ und $-S(O)_2R^9$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ oder $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} bis R^{5d} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, und Het³), Aryl oder Het⁴ stehen, oder R^{5d} zusammen mit R⁸ für C₃₋₆-Alkylen steht (wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist);

R⁷ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₁₂-Alkyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ und Het⁵ substituiert und/oder terminiert ist);

R⁹ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl steht;

R² für H, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, $-OR^{16}$, $-B-N(R^7)R^{18}$ steht oder zusammen mit R³ für =O steht;

R⁴ für Aryl oder Pyridyl steht, wobei diese Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro; C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C₁₋₆-Alkoxy, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)NR^{24e}R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$ und $-OS(O)_2R^{23d}$ substituiert sind.

[0022] Weitere Verbindungen, die erwähnt werden können, schließen die ein, in denen:

Het¹ und Het¹³ unabhängig voneinander für 4- bis 8-gliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei diese Gruppen gegebenenfalls wie oben definiert substituiert sind.

[0023] Noch weitere Verbindungen, die erwähnt werden können, schließen die ein, in denen:

R¹ für C₁₋₁₂-Alkyl steht (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het¹, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)NR^8R^{5d}$ und $-S(O)_2R^9$), Het², $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, $-S(O)_2R^9$, $-CH_2-C(O)-(unsubstituiertes\ C_{1-6}\text{-Alkyl})$ oder $-CH_2-C(O)-(Aryl)$ (wobei der Arylteil der letztgenannten Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch $-N(H)C(O)OR^{23a}$), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch irgendwelche weiteren Arylgruppen substituiert sein darf), $-N(C_{1-6}\text{-Allyl})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ und $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ substituiert ist)

R² und R³ nicht zusammen für =O stehen;

G nicht für eine direkte Bindung steht; und/oder Het³ und Het⁴ unabhängig voneinander für 4- bis 8-gliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei diese Gruppen gegebenenfalls wie oben definiert substituiert sind.

[0024] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen die, in denen:

die wellenförmigen Linien für eine relative cis-Stereochemie stehen;

R¹ für C₁₋₈-Alkyl steht (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen aus-

gewählt aus Halogen, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Het¹, -C(O)R^{5a} -OR^{5b}, -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ und -S(O)₂-C₁₋₆-Alkyl, Het², -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ oder -S(O)₂R⁹;
R^{5a} und R^{5b} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₄-Alkoxy und Halogen), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Het⁴ stehen;
R⁷ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₈-Alkyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, C₁₋₄-Alkoxy, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} und Het⁵ substituiert und/oder terminiert ist);
R^{13a} und R^{13b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl stehen;
R⁸ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₈-Alkyl (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano und C₁₋₄-Alkoxy substituiert und/oder terminiert ist), -D-(gegebenenfalls substituiertes Phenyl), -D-Het⁶, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)-C₁₋₆-Alkyl oder -D-C(O)OR^{15b} steht;
R^{15a} und R^{15b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano und gegebenenfalls substituiertem Phenyl) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen;
D für eine direkte Bindung oder C₁₋₃-Alkylen steht;
R⁹ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₅-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano und gegebenenfalls substituiertem Phenyl) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht;
R² für H, C₁₋₂-Alkyl, -OR¹⁶, -N(H)R¹⁷ steht oder zusammen mit R³ für =O steht;
R³ für H, C₁₋₁₂-Alkyl steht oder zusammen mit R² für =O steht;
R¹⁶ für H, C₁₋₄-Alkyl, -E-gegebenenfalls substituiertes Phenyl, -C(O)R^{19a} oder -C(O)N(H)R^{20a} steht;
R¹⁷ für H, C₁₋₄-Alkyl, -E-gegebenenfalls substituiertes Phenyl, -C(O)R^{19a} oder -C(O)OR^{19b} steht;
R^{19a} und R^{19b} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Het¹⁰ stehen;
R^{20a} für H oder C₁₋₄-Alkyl steht;
E jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für eine direkte Bindung oder C₁₋₂-Alkylen steht;
A für -G- steht;
B für -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- steht (wobei in den drei letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);
G für eine direkte Bindung oder C₁₋₅-Alkylen steht;
Z für eine direkte Bindung oder C₁₋₃-Alkylen steht;
R⁴ für Phenyl oder Het¹³ steht, wobei diese beiden Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₄-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R²⁴ⁿ, -N(H)C(O)N(H)R²⁴, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert sind;
Het¹³ für eine fünf- bis zehngliedrige heterocyclische Gruppe mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel steht;
Het¹ bis Het¹² unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für fünf- bis zehngliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei diese heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten einschließlich =O, -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, -NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R²⁴ⁿ und -S(O)_nR²³ substituiert sind;
R^a bis R^f unabhängig voneinander für H oder C₁₋₂-Alkyl stehen;
es sich bei gegebenenfalls an Phenylgruppen vorhandenen Substituenten um eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₄-Alkoxy, -NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R²⁴ⁿ, -N(H)C(O)N(H)R²⁴, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} handelt;
R^{23a} bis R^{23c}, R^{24c}, R^{24d}, R^{24e}, R^{24h}, R^{24j} R²⁴ⁿ und R^{24p} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier vorkommen, für C₁₋₄-Alkyl stehen;
n für 0 oder 2 steht;
die Alkylgruppen und Alkoxygruppen, wenn nicht anders angegeben:
(i) geradkettig oder verzweigt oder cyclisch oder teils cyclisch/teils acyclisch sein können;
(ii) gesättigt oder ungesättigt sein können;
(iii) durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sein können; und/oder
(iv) durch ein oder mehrere Fluor- oder Chloratome substituiert sein können.

[0025] Zu den weiter bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen die, in denen:

R¹ für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt

aus Halogen, Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Halogen-, Cyano- und C₁₋₂-Alkoxygruppen), Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)N(H)-C₁₋₄-Alkyl und -S(O)₂-C₁₋₄-Alkyl), Het², -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁷ oder -S(O)₂-C₁₋₅-Alkyl steht;

Het² für eine 5-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem bis vier Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel steht, wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy substituiert ist;

R^{5a} und R^{5b} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für H, C₁₋₅-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus C₁₋₂-Alkoxy und Halogen) oder Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Halogen-, Cyano- und C₁₋₂-Alkoxygruppen) stehen;

R⁷ für C₁₋₆-Alkyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, C₁₋₂-Alkoxy, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl, -C(O)-C₁₋₅-Alkyl und Het⁵ substituiert und/oder terminiert ist);

Het¹ und Het⁵ unabhängig voneinander für 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppen stehen, wobei diese Gruppen zwischen einem und vier Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, und wobei diese heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und -C(O)-C₁₋₄-Alkyl substituiert sind;

R⁸ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₆-Alkyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen und C₁₋₃-Alkoxy substituiert und/oder terminiert ist), Phenyl (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere -OH-, Cyano-, Halogen-, Nitro-, C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, und -S-(C₁₋₄-Alkyl)gruppen substituiert ist), Het⁶ oder -S(O)₂R^{15a};

Het⁶ für eine 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe steht, wobei diese Gruppe zwischen einem und vier Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthält, und wobei diese heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy substituiert ist;

R^{15a} für C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere -OH-, Cyano-, Halogen-, Nitro-, C₁₋₄-Alkyl- und C₁₋₄-Alkoxygruppen substituiert ist);

R² für H, -OR¹⁶ oder -N(H)R¹⁷ steht;

R³ für H oder Methyl steht;

R¹⁶ für H, C₁₋₂-Alkyl oder Phenyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere -OH-, Cyano-, Halogen-, Nitro-, C₁₋₄-Alkyl- und C₁₋₄-Alkoxygruppen substituiert ist);

R¹⁷ für H, C₁₋₂-Alkyl, -(CH₂)₀₋₁-Phenyl (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere -OH-, Cyano-, Halogen-, Nitro-, C₁₋₄-Alkyl- und C₁₋₄-Alkoxygruppen substituiert ist), oder -C(O)O-(C₁₋₄-Alkyl) steht;

A für C₁₋₄-Alkylen steht;

B für -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- steht (wobei in den drei letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

Z für eine direkte Bindung oder C₁₋₂-Alkylen steht;

R⁴ für Phenyl steht, wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy substituiert ist;

R^a bis R^f alle für H stehen;

die Alkylgruppen und Alkoxygruppen, wenn nicht anders angegeben:

(i) geradkettig oder verzweigt oder cyclisch oder teils cyclisch/teils acyclisch sein können;

(ii) gesättigt oder ungesättigt sein können;

(iii) durch ein Sauerstoffatom unterbrochen sein können; und/oder

(iv) durch ein oder mehrere Fluoratome substituiert sein können.

[0026] Zu den besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen die, in denen:

R¹ für C₁₋₅-Alkyl (wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls teils cyclisch/acyclisch, durch Sauerstoff unterbrochen und/oder durch einen der Reste Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Fluor- und Methoxygruppen), Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)N(H)-C₁₋₃-Alkyl und -S(O)₂-C₁₋₃-Alkyl substituiert oder terminiert ist), Het², -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ oder -S(O)₂-C₁₋₅-Alkyl steht;

Het² für eine 5-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel steht, wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, C₁₋₂-Alkyl und C₁₋₂-Alkoxy substituiert ist;

R^{5a} und R^{5b} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für H, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert oder terminiert durch Methoxy) oder Phenyl (gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Fluor- und Methoxygruppen) stehen;

R⁷ für C₁₋₅-Alkyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls ungesättigt ist und/oder durch einen der Reste -OH, Cyano, Methoxy, -SO₂-C₁₋₂-Alkyl, -C(O)-C₁₋₄-Alkyl und Het⁵ substituiert oder terminiert ist);

Het¹ und Het⁵ unabhängig voneinander für 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppen stehen, wobei diese

Gruppen zwischen einem und drei Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, und wobei diese heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus C₁₋₂-Alkyl, C₁₋₂-Alkoxy und -C(O)-C₁₋₂-Alkyl substituiert sind;

R⁸ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₅-Alkyl (wobei diese Gruppe gegebenenfalls ungesättigt ist, teils cyclisch/acyclisch ist, durch Sauerstoff unterbrochen ist und/oder durch Methoxy substituiert oder terminiert ist), Phenyl (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Fluor-, C₁₋₂-Alkyl-, C₁₋₂-Alkoxy-, und -S- (C₁₋₂-Alkyl)gruppen substituiert ist (wobei der Alkylteil der letztgenannten Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Fluoratome substituiert ist)), Het⁶ oder -S(O)₂R^{15a} steht;

Het⁶ für eine 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe steht, wobei diese Gruppe zwischen einem und drei Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthält, und wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus C₁₋₂-Alkyl und C₁₋₂-Alkoxy substituiert ist;

R^{15a} für Phenyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁₋₂-Alkyl- und C₁₋₂-Alkoxygruppen substituiert ist);

R² für H, -OR¹⁶ oder -NH₂ steht;

R³ für H steht;

R¹⁶ für H oder Phenyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Cyano- oder C₁₋₂-Alkoxygruppen substituiert ist);

A für C₁₋₃-Alkylen steht;

B für -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- steht (wobei in den drei letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

Z für eine direkte Bindung oder CH₂ steht;

R⁴ für Phenyl steht, wobei diese Gruppe durch wenigstens eine Cyanogruppe substituiert ist und wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder zwei weitere Substituenten ausgewählt aus Cyano, Halogen und Nitro substituiert ist;

die Alkylgruppen und Alkoxygruppen, wenn nicht anders angegeben, geradkettig oder verzweigt sein können.

[0027] Zu den ganz besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen die, in denen:

R¹⁶ für H oder Phenyl steht (wobei diese Gruppe durch eine bis drei Methoxygruppen substituiert ist);

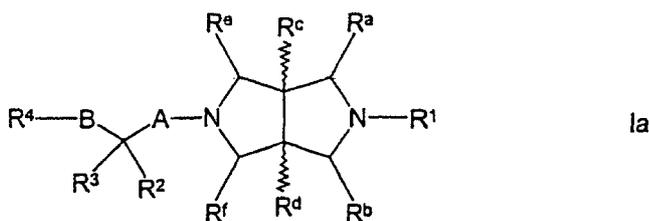
A für C₁₋₃-Alkylen steht;

B für -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂-, -Z-O- steht (wobei in den drei letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

Z für eine direkte Bindung steht oder, wenn R² für OH oder NH₂ steht, Z für CH₂ steht;

R⁴ für Phenyl steht, das in der 4-Stellung (bezogen auf die Gruppe B) durch Cyano substituiert ist und gegebenenfalls in der 2-Stellung (bezogen auf die Gruppe B) durch eine weitere Cyanogruppe substituiert ist.

[0028] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der Formel I bereitgestellt, bei denen es sich um Verbindungen der Formel Ia handelt



wobei

die wellenförmigen Linien für eine gegebenenfalls vorhandene relative cis- oder trans-Stereochemie stehen;

R¹ für C₁₋₁₂-Alkyl steht (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het^{1a}, -C(O)R^{5a1}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} und -S(O)₂R⁹), Het², -C(O)R^{5a2}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)R⁹ oder -CH₂C(O)-(unsubstituiertes C₁₋₆-Alkyl);

R^{5a1} für Aryl (wobei die letztgenannte Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch irgendwelche weiteren Arylgruppen substituiert sein -N(C₁₋₆-Alkyl)R^{24b}, -((O)R^{24c}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, darf), -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert ist) oder Het^{4a} steht;

R^{5a2} für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het^{3a} und -NHC(O)R¹⁰), Aryl oder Het^{4a} steht;

R^{5b} bis R^{5d} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₆-Alkoxy,

Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het³ und -NHC(O)R¹⁰, Aryl oder Het⁴ stehen, oder R^{5d} zusammen mit R^B für C₃₋₆-Alkylen steht (wobei die Alkylengruppe gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist);

R¹⁰ für H, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano, Aryl und -NHC(O)R¹¹) oder Aryl steht;

R¹¹ für H, C₁₋₄-Alkyl oder Aryl steht;

R⁶ für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl), Aryl, -C(O)R^{12a}, C(O)OR^{12b} oder -C(O)N(H)R^{12c} steht;

R^{12a}, R^{12b} und R^{12c} für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl stehen, oder R^{12a} und R^{12c} für stehen H;

X für O oder S steht;

R⁷ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für Aryl oder C₁₋₁₂-Alkyl steht (wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} und Het⁵ substituiert und/oder terminiert ist);

R^{13a} und R^{13b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl oder Aryl stehen;

R⁸ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy (wobei die beiden letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy substituiert und/oder terminiert sind), -D-Aryl, -D-Aryloxy, -D-Het⁶, -D-N(H)C(O)R^{14a}, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)R^{14b}, -D-C(O)OR^{15b}, -D-C(O)N(R^{14c})R^{14d} steht, oder R⁸ zusammen mit R^{5d} für C₃₋₆-Alkylen steht (wobei die Alkylengruppe gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist);

R^{14a} bis R^{14d} unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl stehen, oder R^{14c} und R^{14d} zusammen für C₃₋₆-Alkylen stehen;

R^{15a} und R^{15b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl stehen;

D für eine direkte Bindung oder C₁₋₆-Alkylen steht;

R⁹ jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl), Aryl oder Het⁷ steht;

R² für H, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -E-OR¹⁶ oder -E-N(R¹⁷)R¹⁸ steht;

R³ für H oder C₁₋₆-Alkyl steht;

R¹⁶ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a} -C(O)OR^{19b} oder -C(O)N(R^{20a})R^{20b} steht;

R¹⁷ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a} C(O)OR^{19b}, -S(O)₂R^{19c}, [C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} oder -C(NH)NH₂ steht;

R¹⁸ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl oder -C(O)R^{19d} steht;

R^{19a} bis R^{19d} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Aryl und Het⁹), Aryl, Het¹⁰ stehen, oder R^{19a} und R^{19d} unabhängig voneinander für H stehen;

R^{20a} und R^{20b} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für H oder C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Aryl und Het¹¹), Aryl, Het¹² stehen, oder zusammen für C₃₋₆-Alkylen stehen, das gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist;

E jedes Mal, wenn der Rest hier verwendet wird, für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht;

p für 1 oder 2 steht;

A für -G-, -J-N(R²¹)- oder -J-O- steht (wobei in den beiden letztgenannten Gruppen N(R²¹)- oder O- an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

B für -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- steht (wobei in den beiden letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

G für C₁₋₆-Alkylen steht;

J für C₂₋₆-Alkylen steht;

Z für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht;

R²¹ und R²² unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

R⁴ für Aryl oder Het¹³ steht, wobei diese beiden Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} und (nur bei Het¹³) Oxo substituiert sind;

Het¹³ für eine vier- bis achtgliedrige heterocyclische Gruppe steht, die ein oder mehrere Heteroatome ausge-

wählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthält;

Het¹ bis Het¹² unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für vier- bis zwölfgliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei diese heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten einschließlich =O, -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23a} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert sind;

Het^{1a}, Het^{3a} und Het^{4a} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für vier- bis achtgliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei diese heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten einschließlich =O, -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert sind;

R^{23a} bis R^{23d} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für C₁₋₆-Alkyl stehen;

R^{24a} bis R^{24p} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

n jedes Mal, wenn dieser Rest vorkommt, für 0, 1 oder 2 steht; und

R^a bis R^f unabhängig voneinander für H oder C₁₋₄-Alkyl stehen;

wobei die Aryl- und Aryloxygruppen wenn nicht anders angegeben jeweils gegebenenfalls substituiert sind;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon; mit der Maßgabe, daß:

(a) wenn R³ für H oder C₁₋₄-Alkyl steht; und

A für -J-N(R²¹)- oder -J-O- steht;

B nicht für -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- oder -N(R²²)-Z- steht (wobei in der letztgenannten Gruppe -N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt); und

(b) wenn R² für -E-OR¹⁶ oder -E-N(R¹⁷)R¹⁸ steht, wobei

E für eine direkte Bindung steht, dann:

(i) A nicht für -J-N(R²¹)- oder -J-O- steht;

und

(ii) B nicht für -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- oder -N(R²²)-Z- steht (wobei in der letztgenannten Gruppe -N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

diese Verbindungen werden im folgenden auch als "erfindungsgemäße Verbindungen" bezeichnet.

[0029] Zu den bevorzugten Verbindungen der Formel Ia zählen (wo zutreffend) die wie oben definierten bevorzugten Verbindungen der Formel I.

[0030] Zu den bevorzugten Verbindungen der Formel Ia zählen auch die Verbindungen, in denen:

R¹ für C₁₋₂-Alkyl steht (substituiert oder terminiert durch eine Het^{1a}- oder -C(O)R^{5a1}-Gruppe) -C(O)R^{5a2}, oder -CH₂C(O)- (unsubstituiertes C₁₋₄-Alkyl);

R^{5a1} für Phenyl steht (wobei die letztgenannte Gruppe durch einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus Halogen und C₁₋₂-Alkoxy substituiert ist)

R^{5a2} für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus C₁₋₃-Alkoxy und Halogen) oder Het^{4a} steht;

G für C₁₋₄-Alkylen steht;

Het¹³ für eine fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische Gruppe steht, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthält,

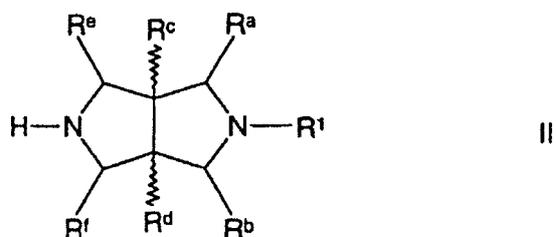
Het^{1a}, Het^{3a} und Het^{4a} unabhängig voneinander jedes Mal, wenn sie hier verwendet werden, für fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei diese heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen bis drei Substituenten ausgewählt aus =O, -Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Aryl, -N(H)R^{24a}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, N(R^{24g})C(O)R^{24h} und -S(O)_nR^{23c} substituiert sind.

[0031] Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen zählen die in den folgenden Beispielen offenbarten Verbindungen.

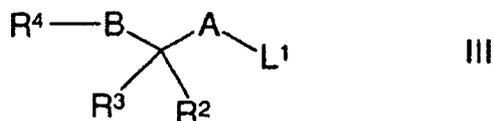
Darstellung

[0032] Erfindungsgemäß wird auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I bereitgestellt, bei dem man:

(a) eine Verbindung der Formel II

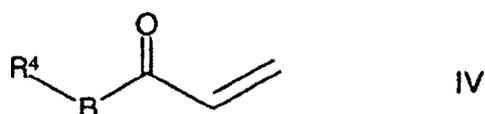


in welcher R^1 und R^a bis R^f wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel III



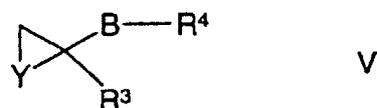
in welcher L^1 für eine Abgangsgruppe (beispielsweise Mesylat, Tosylat oder Halogen) steht und R^2 , R^3 , R^4 , A und B wie oben definiert sind, beispielsweise bei zwischen -10°C und Rückflußtemperatur in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise Triethylamin oder K_2CO_3) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Dichlormethan, Acetonitril oder DMSO) umgesetzt;

(b) für Verbindungen der Formel I, in denen A für C_2 -Alkylen steht und R^2 und R^3 zusammen für $=\text{O}$ stehen, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IV



in welcher R^4 und B wie oben definiert sind, beispielsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Ethanol) umgesetzt;

(c) für Verbindungen der Formel I, in denen A für CH_2 steht und R^2 für $-\text{OH}$ oder $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{17}$ steht, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel V



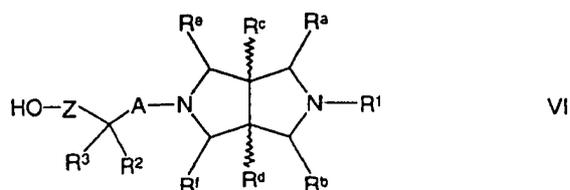
in welcher Y für O oder $\text{N}(\text{R}^{17})$ steht und R^3 , R^4 , R^{17} und B wie oben definiert sind, beispielsweise bei erhöhter Temperatur (beispielsweise 60°C bis Rückflußtemperatur) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise einem Niederalkylalkohol (beispielsweise vergälltem Alkohol), Acetonitril, oder einer Mischung aus einem Niederalkylalkohol und Wasser) umgesetzt;

(d) für Verbindungen der Formel I, in denen A für C_{1-6} -Alkylen steht, B für C_{1-4} -Alkylen steht und R^2 und R^3 beide für H stehen, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 und R^3 zusammen für $=\text{O}$ stehen, in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels und unter geeigneten Reaktionsbedingungen, beispielsweise indem man die entsprechende $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe mit einem geeigneten Mittel (wie Tosylhydrazin) in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels (beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise einem Nieder- (beispielsweise C_{1-6} -) alkylalkohol) reduziert;

(e) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 und R^3 beide für H stehen und (1) A für eine Einfachbindung oder $-\text{N}(\text{R}^{21})$ steht und B für C_{1-4} -Alkylen steht, oder (2) A für C_{1-6} -Alkylen steht und B für N (R^{22}) oder $-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{Z}-$ steht (wobei in der letztgenannten Gruppe $-\text{N}(\text{R}^{22})$ an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R^2 und R^3 trägt), eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 und R^3 zusammen für $=\text{O}$ stehen, in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels (beispielsweise LiAlH_4) und eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise THF) reduziert;

(f) für Verbindungen der Formel I, in welchen A für C_{1-6} -Alkylen steht, B für eine direkte Bindung, C_{1-4} -Alkylen, $-\text{N}(\text{R}^{22})-$, $-\text{Z}-\text{S}(\text{O})_n-$ oder $-\text{Z}-\text{O}-$ steht (wobei in den drei letztgenannten Gruppen Z für C_{1-4} -Alkylen steht), R^2 für OH steht und R^3 für H steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 und R^3 zusammen für $=\text{O}$ stehen, in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels (beispielsweise NaBH_4) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise THF) reduziert;

(g) für Verbindungen der Formel I, in welchen B für $-\text{Z}-\text{O}-$ steht, eine Verbindung der Formel VI



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^a bis R^f , A und Z wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel VII



VII

in welcher R^4 wie oben definiert ist, beispielsweise unter Bedingungen vom Mitsunobu-Typ, beispielsweise bei zwischen Raumbeispielsweise 25°C) und Rückflußtemperatur in Gegenwart eines tertiären Phosphins (beispielsweise Tributylphosphin oder Triphenylphosphin), einem Azodicarbonsäurederivat (beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester oder 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Dichlormethan oder Toluol) umsetzt;

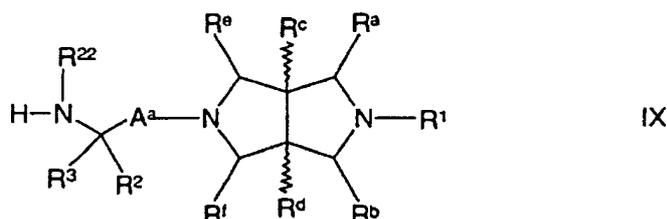
(h) für Verbindungen der Formel I, in welchen B für -Z-O- steht, eine wie oben definierte Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VIII



VIII

in welcher L^2 für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Alkansulfonat, Perfluoralkansulfonat oder Arensulfonat steht, und R^4 wie oben definiert ist, beispielsweise unter dem Fachmann bekannten Bedingungen (beispielsweise wenn R^4 für 2- oder 4-Pyridyl steht, der Umsetzung bei zwischen 10°C und Rückflußtemperatur in Gegenwart einer geeigneten Base (wie Natriumhydrid) und eines geeigneten Lösungsmittels (wie N,N-Dimethylformamid)) umsetzt;

(i) für Verbindungen der Formel I, in welchen A für C_{1-6} -Alkylen steht und B für -N(R^{22})-Z- steht (wobei die Gruppe -N(R^{22})- an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R^2 und R^3 trägt), eine Verbindung der Formel IX,



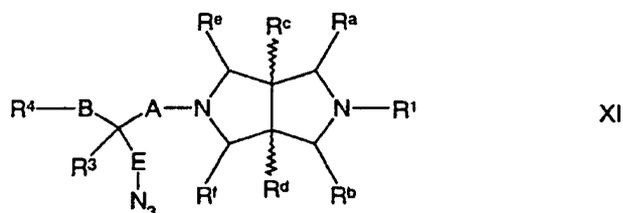
in welcher A^a für C_{1-6} -Alkylen steht und R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} und R^a bis R^f wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel X,



X

in welcher L^2 , R^4 und Z wie oben definiert sind, beispielsweise bei 40°C in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Acetonitril) umsetzt;

(j) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für -E-NH₂ steht, eine entsprechende Verbindung der Formel XI,



in welcher R^1 , R^3 , R^4 , R^a bis R^f , A, B und E wie oben definiert sind, beispielsweise durch Hydrieren bei einem geeigneten Druck in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (beispielsweise Palladium-auf-Aktivkohle) und eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise einer Wasser-Ethanol-Mischung) reduziert;

(k) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für -E-N(R^{18})C(O)N(H) R^{20a} steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für -E-N(R^{18}) steht, mit einer Verbindung der Formel XII,



XII

in welcher R^{20a} wie oben definiert sind, beispielsweise bei Raumtemperatur (beispielsweise 25°C) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise Benzol) umgesetzt;

(1) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für $-E-N(H)[C(O)]_2NH_2$ steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für $-E-NH_2$ steht, mit Oxalsäurediamid umgesetzt, beispielsweise bei zwischen -10 und 25°C in Gegenwart eines geeigneten Kupplungsmittels (beispielsweise 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid), eines geeigneten Aktivierungsmittels (beispielsweise 1-Hydroxybenzotriazol), einer geeigneten Base (beispielsweise Triethylamin) und eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels (beispielsweise DMF) umgesetzt;

(m) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für $-E-N(R^{17})R^{18}$ steht, wobei R^{17} und R^{18} wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß R^{17} nicht für H steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für $-D-N(H)R^{18}$ steht, mit einer Verbindung der Formel XIII,

$R^{17a}-L^3$

XIII

in welcher R^{17a} für wie oben definiertes R^{17} steht, jedoch nicht für H steht, und L^3 für eine Abgangsgruppe wie Halogen (beispielsweise Chlor oder Brom), p-Nitrophenolat, C_{1-4} -Alkoholat, C_{1-4} -Alkylthiolat, $-OC(O)R^{19a}$, $-OC(O)OR^{19b}$, oder $-OS(O)_2R^{19c}$, wobei R^{19a} bis R^{19c} wie oben definiert sind, beispielsweise unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen umgesetzt;

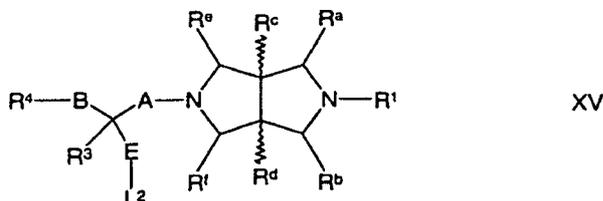
(n) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für $-E-OR^{16}$ steht, wobei R^{16} für C_{1-6} -Alkyl, -E-Aryl oder -E-Het⁸ steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für $-E-OH$ steht, mit einer Verbindung der Formel XIV,

$R^{16a}OH$

XIV

in welcher R^{16a} für C_{1-6} -Alkyl, -E-Aryl oder -E-Het⁸ steht, wobei Het⁸ wie oben definiert ist, beispielsweise bei zwischen Raum- (beispielsweise 25°C) und Rückflußtemperatur, unter Bedingungen vom Mitsunobu-Typ (d.h. in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin, einem Azodicarbonsäurederivat (beispielsweise 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin) und einem geeigneten organischen Lösungsmittel (beispielsweise Dichlormethan)) umgesetzt;

(o) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für $-E-OR^{16}$ steht (wobei R^{16} für C_{1-6} -Alkyl, -E-Aryl oder -E-Het⁸ steht), eine entsprechende Verbindung der Formel XV,



in welcher L^2 , R^1 , R^3 , R^4 , R^a bis R^f , A, B und E wie oben definiert sind, mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel XIV beispielsweise bei zwischen Raum- (beispielsweise 25°C) und Rückflußtemperatur, unter Bedingungen vom Williamson-Typ (d.h. in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise KOH oder NaH) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Dimethylsulfoxid oder DMF)) umgesetzt;

(p) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für $-E-OR^{16}$ steht, wobei R^{16} wie oben definiert ist, mit der Maßgabe, daß der Rest nicht für H steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für $-E-OH$ steht, mit einer Verbindung der Formel XVI,

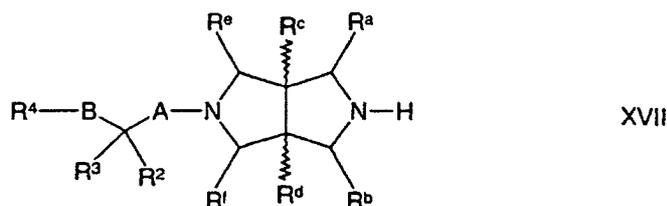
$R^{16b}-L^4$

XVI

in welcher R^{16b} für wie oben definiertes R^{16} steht, jedoch nicht für H steht, und L^4 für eine Abgangsgruppe wie OH, Halogen, Alkansulfonat, Arensulfonat oder $-OC(O)R^{19a}$ steht, wobei R^{19a} wie oben definiert ist, beispielsweise bei zwischen Raum- und Rückflußtemperatur, gegebenenfalls in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels (beispielsweise THF oder CH_2Cl_2), einer geeigneten Base (beispielsweise Triethylamin oder K_2CO_3) und/oder eines geeigneten Kupplungsmittels (beispielsweise 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, gegebenenfalls kombiniert mit einem geeigneten Katalysator wie 4-Dimethylaminopyridin) (man kann beispielsweise, wenn R^{16b} für $-C(O)R^{19a}$ steht und L^4 für OH steht, diese Umsetzung bei Raumtemperatur (beispielsweise 25°C) in Gegenwart eines Kupplungsmittels wie 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid, eines geeigneten Katalysators wie 4-(Dimethylamino)pyridin und eines Lösungsmittels wie THF durchführen) umgesetzt;

(q) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für Halogen steht, eine entsprechende Verbindung der For-

mel I, in welcher R^2 für -OH steht, mit einem geeigneten Halogenierungsmittel (beispielsweise für Verbindungen, in denen R^2 für Fluor steht, Umsetzung mit (Diethylamino)schwefeltrifluorid) substituiert;
(r) eine entsprechende Verbindung der Formel XVII,

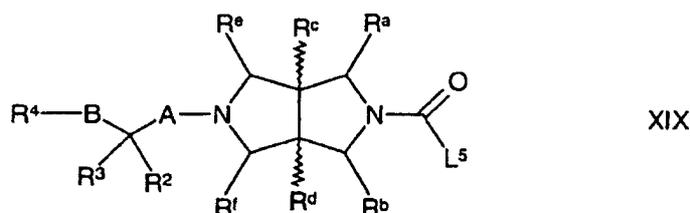


in welcher R^2 , R^3 , R^4 , R^a bis R^f , A und B wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XVIII



in welcher L^5 für eine Abgangsgruppe wie Halogen, OH, Alkansulfonat, Perfluoralkansulfonat, Arensulfonat, Imidazol, $R^{25}O^-$ (wobei R^{25} beispielsweise für C_{1-10} -Alkyl oder Aryl steht, wobei diese Gruppen gegebenenfalls durch eine oder mehrere Halogen- oder Nitrogruppen substituiert sind) $-OC(O)R^{5a}$, $-OC(O)OR^7$ oder $-OS(O)_2R^9$, und R^1 , R^{5a} , R^7 und R^9 wie oben definiert sind, beispielsweise bei zwischen $-10^\circ C$ und Rückflußtemperatur, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise $CHCl_3$, CH_3CN , 2-Propanol, Diethylether, CH_2Cl_2 , DMSO, DMF, THF, Toluol oder Mischungen davon) und/oder einer geeigneten Base (beispielsweise K_2CO_3 , Pyridin oder Triethylamin) umsetzt;

(s) für Verbindungen der Formel I, in welcher R^1 für $-C(O)XR^7$ oder $-C(O)N(R^8)R^{5a}$ steht, eine Verbindung der Formel XIX



in welcher R^2 , R^3 , R^4 , R^a bis R^f , A und B wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XX



in welcher R^{26} für $-XR^7$ oder $-N(R^8)R^{5d}$ steht und R^{5d} , R^7 , R^8 und X wie oben definiert sind, beispielsweise unter oben beschriebenen Bedingungen (Verfahrensschritt (r)) umsetzt;

(t) für Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für $-C(O)N(H)R^8$ steht, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel XVII mit einer Verbindung der Formel XXI



in welcher R^8 wie oben definiert sind, beispielsweise bei zwischen $0^\circ C$ und Rückflußtemperatur in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Dichlormethan) oder durch Festphasensynthese unter dem Fachmann bekannten Bedingungen umsetzt;

(u) für Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für C_{1-12} -Alkyl steht, wobei die Alkylgruppe am C-2-Kohlenstoff (bezogen auf den Bispidin-Stickstoff) durch OH oder $N(H)R^6$ substituiert ist und gegebenenfalls anderweitig durch einen oder mehrere weitere, wie oben für R^1 angegebene Substituenten substituiert ist, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel XVII mit einer Verbindung der Formel XXII



in welcher Y^a für O oder $N(R^6)$ steht, R^{1a} für C_{1-10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere wie oben für R^1 angegebene Substituenten, steht und R^6 wie oben definiert ist, beispielsweise wie oben für die Darstellung von Verbindungen der Formel I beschrieben (Verfahrensschritt (c)) umsetzt;

(v) für Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für $-C(O)OR^7$ steht und R^a und/oder R^b für C_{1-4} -Alkyl stehen/steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^1 für $-C(O)OR^7$ steht und R^a und R^b für H stehen, mit einem oder mehreren Äquivalenten einer Verbindung der Formel XXIII,

in welcher R²⁷ für C₁₋₄-Alkyl steht und L² wie oben definiert ist, in Gegenwart einer geeigneten starken Base (d.h. einer Base, die dazu fähig ist, den 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octanring in der Position α zum Stickstoff, der die -C(O)OR⁷-Gruppe trägt, zu deprotonieren (beispielsweise Butyllithium)), beispielsweise bei zwischen -80°C und Raumtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin, THF oder Mischungen davon) umgesetzt;

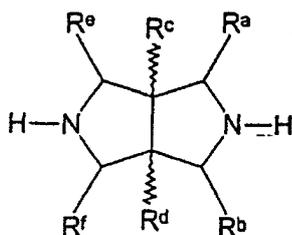
(w) für Verbindungen der Formel I, bei denen es sich um N-Oxidderivate des 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoffs handelt, den entsprechenden 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoff einer entsprechenden Verbindung der Formel I in Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels (beispielsweise mCPBA), beispielsweise bei 0°C in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise DCM) oxidiert;

(x) für Verbindungen der Formel I, bei denen es sich um quaternäre C₁₋₄-Alkylammoniumsalzderivate handelt, in denen die Alkylgruppe an einen 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoff gebunden ist, eine entsprechende Verbindung der Formel I am 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoff mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel XXIII umsetzt, beispielsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise DMF), und anschließend (beispielsweise durch HPLC) in Gegenwart einer geeigneten Gegenionen bereitstellenden Verbindung (beispielsweise NH₄OAc) auf reinigt;

(y) einen Substituenten an R⁴ unter Anwendung von dem Fachmann gut bekannten Verfahren in einen anderen umwandelt; oder

(z) eine R¹-Gruppe unter Anwendung von dem Fachmann gut bekannten Verfahren in eine andere umwandelt.

[0033] Verbindungen der Formel II lassen sich durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel XXIV



XXIV

in welcher R^a bis R^f wie oben definiert sind, mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel XVIII, beispielsweise wie oben für die Synthese von Verbindungen der Formel I (Verfahrensschritt (r)) beschrieben, darstellen.

[0034] Verbindungen der Formel III können durch Standardverfahren dargestellt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel III, in denen:

(1) B für -Z-O- steht, darstellen, indem man eine wie oben definierte Verbindung der Formel VII mit einer Verbindung der Formel XXV



in welcher R², R³, A, Z und L¹ wie oben definiert sind und die beiden L¹-Gruppen gleich oder verschieden sein können, kuppelt; oder

(2) B für -N(R²²)-Z- steht (wobei N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt) und R² und R³ zusammen für =O stehen, darstellen, indem man eine Verbindung der Formel XXVI



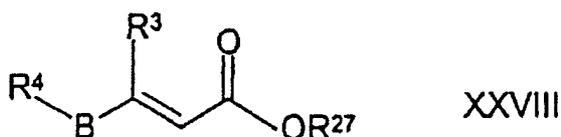
in welcher R⁴, R²² und Z wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XXVII,



in welcher L⁶ für eine geeignete Abgangsgruppe (beispielsweise -OH oder Halogen) steht und A und L¹ wie oben definiert sind, kuppelt;

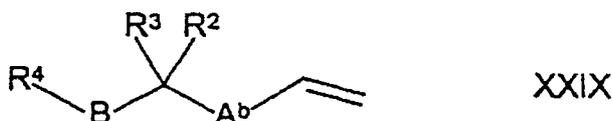
in beiden Fällen unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen.

[0035] Verbindungen der Formel III, in denen A für C₂-Alkylen steht und R² für -OR¹⁶ steht, wobei R¹⁶ für C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl oder -E-Het⁷ steht, lassen sich alternativ dazu durch die Umsetzung einer wie oben definierten Verbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel XXVIII,



in welcher R³, R⁴, R²⁷ und B wie oben definiert sind, beispielsweise zwischen Raumtemperatur (beispielsweise 25°C) und Rückflußtemperatur in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise Kaliumcarbonat) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Acetonitril), und anschließende Umwandlung der Esterfunktionalität in eine -CH₂-L¹-Gruppe (in welcher L¹ wie oben definiert ist) unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen darstellen.

[0036] Verbindungen der Formel III, in denen A für C₂₋₆-Alkylen steht, lassen sich durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel XXIX



in welcher A^b für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht und R², R³, R⁴ und B wie oben definiert sind, mit einem geeigneten Boran oder Boran-Lewisbase-Komplex (beispielsweise Boran-Dimethylsulfid) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise Diethylether, THF oder einer Mischung davon), anschließende Oxidation des so erhaltenen Boranaddukts mit einem geeigneten Oxidationsmittel (beispielsweise Natriumperborat) und dann Umwandlung der so erhaltenen OH-Gruppe in eine L¹-Gruppe unter dem Fachmann bekannten Bedingungen darstellen.

[0037] Verbindungen der Formel III, in denen A für C₁₋₆-Alkylen steht und B für -Z-N(R²²)- steht (wobei im letzteren Fall Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt) lassen sich darstellen, indem man eine wie oben definierte Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel XXX,



in welcher A^a, Z, R², R³ und R²² wie oben definiert sind, kuppelt, beispielsweise zwischen Raum- und Rückflußtemperatur, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels und/oder einer geeigneten Base und anschließend die OH-Gruppe unter dem Fachmann bekannten Bedingungen in eine L¹-Gruppe umwandelt.

[0038] Verbindungen der Formel III, in denen B für -Z-S(O)- oder -Z-S(O)₂- steht, lassen sich durch Oxidation entsprechender Verbindungen der Formel III, in denen B für -Z-S- steht, wobei Z wie oben definiert ist, in Gegenwart einer geeigneten Menge eines geeigneten Oxidationsmittels (beispielsweise mCPBA) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels darstellen.

[0039] Verbindungen der Formel V können nach dem Fachmann bekannten Verfahren dargestellt werden. So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel V, in denen:

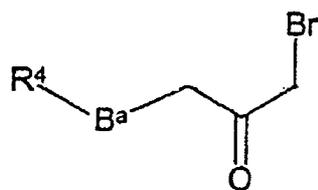
(1) B für -CH₂O- steht und Y für O steht darstellen, indem man eine wie oben definierte Verbindung der Formel VII mit einer Verbindung der Formel XXXI



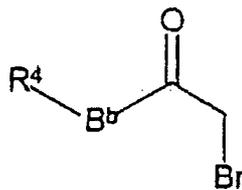
in welcher R³ und L² wie oben definiert sind, umsetzt, beispielsweise bei erhöhter Temperatur (beispielsweise zwischen 60°C und Rückflußtemperatur) in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise Kaliumcarbonat oder NaOH) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Acetonitril oder Toluol/Wasser), oder wie anderweitig im Stand der Technik beschrieben;

(2) R³ für H steht, B für eine direkte Bindung, C₁₋₄-Alkylen, -Z-N(R²²)-, -Z-S(O)_n- oder -Z-O- steht (wobei die

Gruppe Z jeweils für C₁₋₄-Alkylen steht, das an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R³ trägt) und Y für O steht, darstellen, indem man eine Verbindung der Formel XXXIIA oder XXXIIB,



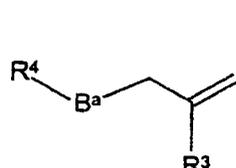
XXXIIA



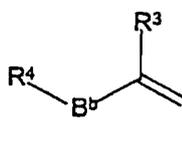
XXXIIB

wobei B^a für -Z^a-N(R²²), -Z^a-S(O)_n- oder -Z^a-O- steht (wobei die Gruppe Z^a jeweils für eine direkte Bindung oder C₁₋₃-Alkylen steht, das an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R³ trägt), B^b für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht und R⁴, R²² und n wie oben definiert sind, reduziert, beispielsweise bei zwischen -15°C und Raumtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels (beispielsweise NaBH₄) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise THF), und anschließend mit dem so erhaltenen Zwischenprodukt eine interne Verdrängungsreaktion durchführt, beispielsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise Kaliumcarbonat) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Acetonitril);

(3) B für eine direkte Bindung, C₁₋₄-Alkylen, -Z-N(R²²)-, -Z-S(O)₂- oder -Z-O- steht (wobei die Gruppe Z jeweils für C₁₋₄-Alkylen steht, das an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R³ trägt) und Y für O steht, lassen sich durch Oxidation einer Verbindung der Formel XXXIIIA oder XXXIIIB,



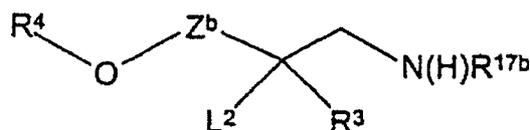
XXXIIIA



XXXIIIB

wobei R³, R⁴ und B^b wie oben definiert sind und B^a wie oben definiert ist, wobei allerdings n für 2 steht, in Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels (beispielsweise mCPBA), beispielsweise durch Erhitzen unter Rückfluß in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Dichlormethan), darstellen; oder

(4) B für -Z-O- steht, wobei Z in dieser Gruppe für C₁₋₄-Alkylen steht, das an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R³ trägt, und Y für -N(R¹⁷) steht, wobei R¹⁷ für -C(O)OR^{19b} oder -S(O)₂R^{19c} steht, lassen sich durch Cyclisieren einer Verbindung der Formel XXXIV



XXXIV

in welcher R^{17b} für -C(O)OR^{19b} oder -S(O)₂R^{19c} steht, Z^b für C₁₋₄-Alkylen steht und R³, R⁴, R^{19b}, R^{19c} und L² wie oben definiert sind, beispielsweise zwischen 0°C und Rückflußtemperatur in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise Natriumhydroxid), eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise Dichlormethan, Wasser, oder einer Mischung davon) und, falls erforderlich, eines Phasentransferkatalysators (wie Tetrabutylammoniumhydrogensulfat) darstellen.

[0040] Verbindungen der Formel VI, IX, XI und XV können auf ähnliche Weise wie Verbindungen der Formel I dargestellt werden (siehe, beispielsweise Verfahrensschritte (a) bis (c)).

[0041] Verbindungen der Formel XI lassen sich alternativ dazu darstellen, indem man entsprechende Verbindungen der Formel I, in denen R² für -E-OH steht, mit einer Verbindung der Formel XXXV,

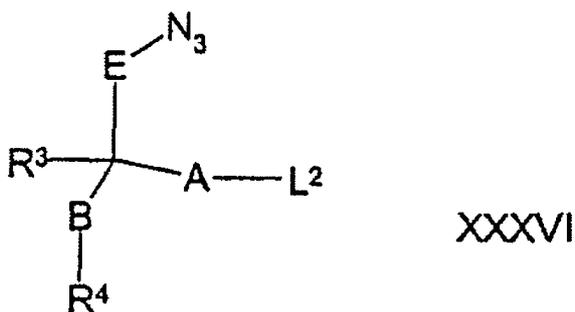


XXXV

in welcher R²⁸ für C₁₋₄-Alkyl oder Aryl steht (wobei die beiden Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl, Halogen und Nitro substituiert sind), umgesetzt, beispielsweise zwischen -10 und 25°C in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise Dichlormethan) und anschließend mit einer geeigneten Azidionenquelle (beispielsweise Natriumazid) reagieren läßt, beispielsweise zwischen Raum- und Rückflußtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise

N,N-Dimethylformamid) und einer geeigneten Base (beispielsweise Natriumhydrogencarbonat).

[0042] Verbindungen der Formel XI lassen sich auch durch die Umsetzung einer wie oben definierten Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel XXXVI,



in welcher R^3 , R^4 , A, B, E und L^2 wie oben definiert sind, darstellen, beispielsweise unter Bedingungen analog den oben für die Synthese von Verbindungen der Formel I beschriebenen (Verfahrensschritt (a)).

[0043] Verbindungen der Formel XV können alternativ dazu dargestellt werden, indem man die -OH-Gruppe einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für -E-OH steht, unter dem Fachmann bekannten Bedingungen durch ein L^2 -Gruppe ersetzt.

[0044] Verbindungen der Formel XVII können durch die Umsetzung einer entsprechenden, wie oben definierten Verbindung der Formel XXIV mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel III, beispielsweise unter Bedingungen analog den oben für die Synthese von Verbindungen der Formel I beschriebenen (Verfahrensschritt (a)) dargestellt werden.

[0045] Verbindungen der Formel XVII, in denen A für C_2 -Alkylen steht und R^2 und R^3 zusammen für =O stehen, lassen sich darstellen, indem man eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel XXIV mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel IV umsetzt, beispielsweise wie oben für die Synthese von Verbindungen der Formel I beschrieben (Verfahrensschritt (b)).

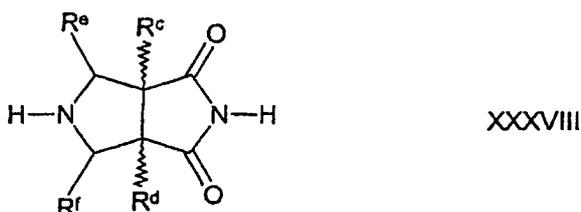
[0046] Verbindungen der Formel XVII, in denen A für CH_2 steht und R^2 für -OH oder $-N(H)R^{17}$ steht, lassen sich darstellen, indem man eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel XXIV mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel V umsetzt, beispielsweise wie oben für die Synthese von Verbindungen der Formel I beschrieben (Verfahrensschritt (c)).

[0047] Verbindungen der Formel XIX können durch die Umsetzung einer entsprechenden, wie oben definierten Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel XXXVII,



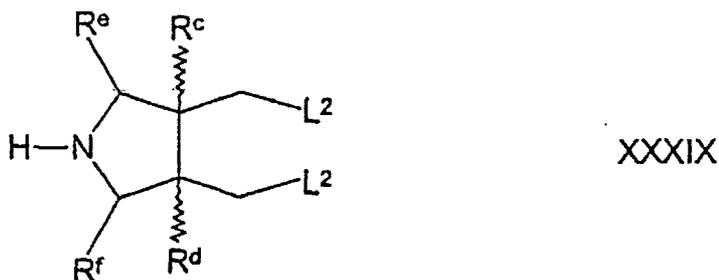
wobei L^5 wie oben definiert ist und wobei die beiden L^5 -Gruppen gleich oder verschieden sein können, dargestellt werden, beispielsweise zwischen $0^\circ C$ und Rückflußtemperatur in Gegenwart einer geeigneten Base (beispielsweise Triethylamin oder Kaliumcarbonat) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise Toluol oder Dichlormethan).

[0048] Verbindungen der Formel XXIV, in denen R^a und R^b beide für H stehen, lassen sich durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel XXXVIII,



oder einem N-geschütztem Derivat davon, wobei R^c bis R^f wie oben definiert sind, darstellen, beispielsweise zwischen Raum- und Rückflußtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels (beispielsweise $LiAlH_4$) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (beispielsweise THF).

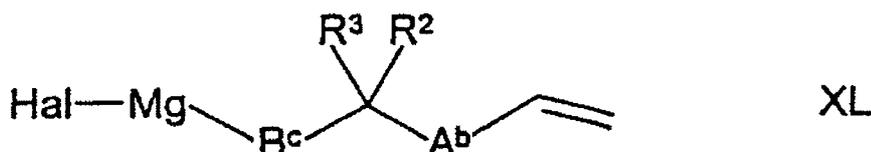
[0049] Verbindungen der Formel XXIV, in denen R^a und R^b beide für H stehen, können alternativ dazu durch die Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel XXXIX,



oder eines N-geschützten Derivats davon, wobei R^c bis R^f und L^2 wie oben definiert sind, mit Ammoniak oder einem geschützten Derivat davon (beispielsweise Benzylamin) dargestellt werden, beispielsweise unter Bedingungen wie in der internationalen Patentanmeldung WO 96/07656 beschrieben, wobei die Offenbarungen in diesem Dokument hiermit durch Verweis Bestandteil der vorliegenden Anmeldung werden (beispielsweise zwischen Raum- und Rückflußtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise einem Niederalkylalkohol (wie Methanol) oder DMF)).

[0050] Die Verbindung der Formel XXIV, in welcher R^c und R^d beide für Methyl stehen und R^a , R^b , R^e und R^f alle für H stehen, können alternativ dazu gemäß der in J. Org. Chem. 61, 8897 (1996) beschriebenen Vorschrift dargestellt werden, wobei die Offenbarungen in diesem Dokument hiermit durch Verweis Bestandteil der vorliegenden Anmeldung werden.

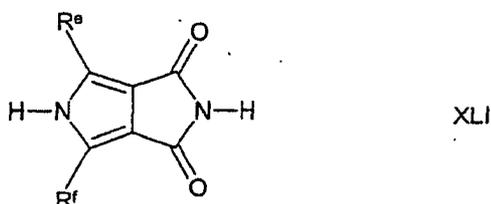
[0051] Verbindungen der Formel XXIX, in denen B für C_{1-4} -Alkylen steht, lassen sich darstellen, indem man eine Verbindung der Formel XL,



in welcher B^c für C_{1-4} -Alkylen steht, Hal für Chlor, Brom oder Iod steht, und A^b , R^2 und R^3 wie oben definiert sind, mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel VIII kuppelt, beispielsweise zwischen -25°C und Raumtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Zink(II)-salzes (beispielsweise wasserfreiem ZnBr_2), eines geeigneten Katalysators (beispielsweise $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$) und eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels (beispielsweise THF, Toluol oder Diethylether).

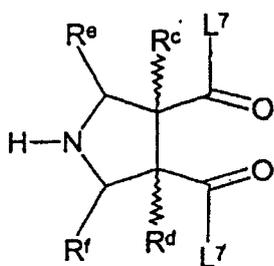
[0052] Verbindungen der Formel XXXVI können analog den Verbindungen der Formel XI (d.h. aus dem entsprechenden Alkohol) dargestellt werden.

[0053] Verbindungen der Formel XXXVIII, in denen R^c und R^d beide für H stehen, lassen sich durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der Formel XLI,

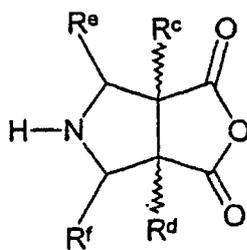


oder eines N-geschützten oder N,N'-digeschützten Derivats davon, beispielsweise wie in J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983) beschrieben, wobei die Offenbarungen in diesem Dokument hiermit durch Verweis Bestandteil der vorliegenden Anmeldung werden, darstellen (beispielsweise Hydrierung bei erhöhtem Druck (beispielsweise 25 bis 35 kPa) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (beispielsweise Palladium-auf-Aktivkohle) und eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise Eisessig)).

[0054] Verbindungen der Formel XXXVIII lassen sich alternativ dazu durch die Kupplung einer Verbindung der Formel XLIIA oder XLIIB,



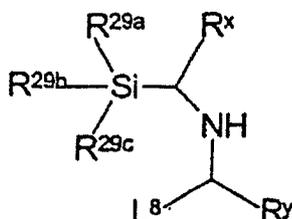
XLIIA



XLII B

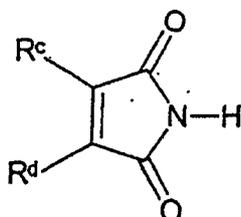
oder eines N-geschützten Derivats davon, wobei L^7 für eine Abgangsgruppe (wie Halogen oder -OH) steht und R^c bis R^f wie oben definiert sind, mit Ammoniak oder einem geschützten Derivat davon (beispielsweise Benzylamin), zum Beispiel unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen (handelt es sich beim Reaktanten beispielsweise um eine Verbindung der Formel XLII B, so kann man die Umsetzung zwischen Raum- und Rückflußtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (wie THF) durchführen) und die anschließende Cyclisierung des so erhaltenen Amidzwischenprodukts unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen (beispielsweise durch Umsetzung mit einem dehydratisierenden Mittel wie SOCl_2) darstellen.

[0055] Man kann Verbindungen der Formel XXXVIII auch durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel XLIII,



XLIII

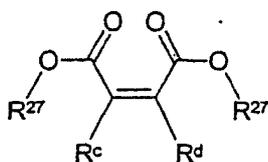
oder eines N-geschützten (beispielsweise N-Benzyl) Derivats davon, wobei L^8 für eine geeignete Abgangsgruppe (wie Niederalkoxy (beispielsweise Methoxy) oder Cyano) steht, R^{29a} bis R^{29c} unabhängig voneinander für C_{1-6} -Alkyl oder Phenyl stehen, R^x für R^e oder R^f steht, R^y (je nach Fall) für R^f oder R^e steht, und R^e und R^f wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XLIV



XLIV

oder einem N-geschützten (beispielsweise N-Benzyl) Derivat davon, wobei R^c und R^d wie oben definiert sind, darstellen, beispielsweise unter Bedingungen identisch zu oder analog den in der internationalen Patentanmeldung WO 97/11945 und Tetrahedron 41(17), 3529 (1985) beschriebenen, wobei die Offenbarungen in diesen Dokumenten hiermit durch Verweis Bestandteil der vorliegenden Anmeldung werden (beispielsweise zwischen Raum- und Rückflußtemperatur in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise Dichlormethan) und eines geeigneten Katalysators (beispielsweise einer Säure wie Trifluoressigsäure oder einer Fluoridionenquelle wie Tetrabutylammoniumfluorid oder Silberfluorid)).

[0056] Verbindungen der Formel XXXIX lassen sich darstellen, indem man einen Maleinsäurediester wie z.B. eine Verbindung der Formel XLV



XLV

in welcher R^{27} , R^c und R^d wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XLVI,



OHXLVI

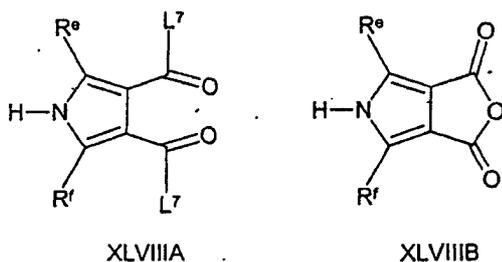
in welcher R^x wie oben definiert ist, in Gegenwart einer Verbindung der Formel XLVII



XLVII

in welcher R^y wie oben definiert ist, umgesetzt, beispielsweise unter Bedingungen identisch zu oder analog den in den internationalen Patentanmeldungen WO 96/07656 und WO 95/15327 beschriebenen, wobei die Offenbarungen in diesen Dokumenten hiermit durch Verweis Bestandteil der vorliegenden Anmeldung werden, und anschließend die beiden $-\text{C(O)OR}^{27}$ -Gruppen in dem so erhaltenen Zwischenprodukt unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen in $-\text{CH}_2\text{-L}^2$ -Gruppen umwandelt.

[0057] Verbindungen der Formel XLI lassen sich durch Kuppeln einer Verbindung der Formel XLVIII A oder XLVIII B



XLVIII A

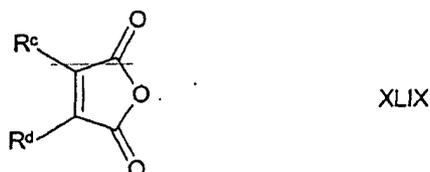
XLVIII B

oder eines N-geschützten (beispielsweise N-Benzyl-) Derivats davon, wobei R^e , R^f und L^7 wie oben definiert sind, mit Ammonia oder einem geschützten Derivat davon (beispielsweise Benzylamin), beispielsweise unter Bedingungen wie oben für die Darstellung von Verbindungen der Formel XXXVIII beschrieben, und anschließendes Cyclisieren des so erhaltenen Amidzwischenprodukts unter dem Fachmann bekannten Bedingungen darstellen.

[0058] Verbindungen der Formel XLII A können dargestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel XLV entweder mit:

- (1) einer wie oben definierten Verbindung der Formel XLIII oder einem N-geschützten (beispielsweise N-Benzyl-) Derivat davon umgesetzt, beispielsweise unter Bedingungen wie oben für die Darstellung von Verbindungen der Formel XXXVIII beschrieben, und anschließend die beiden $-\text{C(O)OR}^{27}$ -Gruppen in dem so erhaltenen Zwischenprodukt unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen in $-\text{C(O)L}^7$ -Gruppen umwandelt (beispielsweise für Verbindungen der Formel XLII A, in denen L^7 für OH steht, Hydrolyse in Gegenwart einer Alkalimetalbase (wie KOH) und eines geeigneten Lösungsmittels (beispielsweise Ethanol, Wasser oder Mischungen davon)); oder mit
- (2) einer wie oben definierten Verbindung der Formel XLVI in Gegenwart einer wie oben definierten Verbindung der Formel XLVII umgesetzt, beispielsweise unter Bedingungen wie oben für die Darstellung von Verbindungen der Formel XXXIX beschrieben, und anschließend die beiden $-\text{C(O)OR}^{27}$ -Gruppen in dem so erhaltenen Zwischenprodukt unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen in $-\text{C(O)L}^7$ -Gruppen überführt.

[0059] Verbindungen der Formel XLII B lassen sich durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel XLIX



XLIX

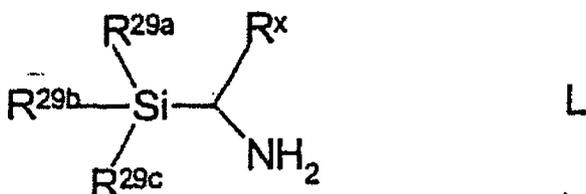
in welcher R^c und R^d wie oben definiert sind, entweder mit.

- (1) einer wie oben definierten Verbindung der Formel XLIII oder einem N-geschützten (beispielsweise N-Benzyl) Derivat davon, beispielsweise unter Bedingungen wie oben für die Darstellung von Verbindungen der Formel XXXVIII beschrieben; oder mit
- (2) einer wie oben definierten Verbindung der Formel XLVI in Gegenwart einer wie oben definierten Verbindung der Formel XLVII, beispielsweise unter Bedingungen wie oben für die Darstellung von Verbindungen der Formel XXXIX beschrieben,

darstellen.

[0060] Verbindungen der Formel XLII B können alternativ dazu durch Cyclisieren einer entsprechenden Verbindung der Formel XLII A, in welcher L⁷ für OH steht, beispielsweise unter dem Fachmann gut bekannten Bedingungen (beispielsweise durch Umsetzung mit einem dehydratisierenden Mittel (wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (wie THF)) dargestellt werden.

[0061] Verbindungen der Formel XLIII lassen sich darstellen, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel L,



oder ein N-geschütztes (beispielsweise N-Benzyl-) Derivat davon, wobei R^x und R^{29a} bis R^{29c} wie oben definiert sind, mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel XLVII in Gegenwart entweder eines Niederalkylalkohols wie Methanol (zur Darstellung einer Verbindung der Formel XLIII, in welcher L⁸ für Niederalkoxy steht; beispielsweise unter Bedingungen identisch zu oder analog den in der internationalen Patentanmeldung WO 97/11945 beschriebenen (beispielsweise zwischen 0°C und Raumtemperatur in Gegenwart von Wasser)) oder einer Cyanidionenquelle wie Kaliumcyanid (zur Darstellung einer Verbindung der Formel XLIII, in welcher L⁸ für Cyano steht, unter Bedingungen identisch zu oder analog den in Tetrahedron 41(17), 3529 (1985) beschriebenen) umsetzt.

[0062] Verbindungen der Formeln XLVIII A und XLVIII B können nach bekannten Verfahren dargestellt werden, beispielsweise gemäß den in J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983) beschriebenen Vorschriften.

[0063] Verbindungen der Formel L können nach bekannten Verfahren dargestellt werden, beispielsweise gemäß den in der internationalen Patentanmeldung WO 97/11945 beschriebenen Vorschriften.

[0064] Verbindungen der Formeln IV, VII, VIII, X, XIII, XIII, XIV, XVI, XVIII, XX, XXI, XXXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXX, XXXI, XXXIIA, XXXIIB, XXXIIIA, XXXIIIB, XXXIV, XXXV, XXXVII, XL, XLIV, XLV, XLVI, XLVII, XLIX und deren Derivate sind entweder im Handel erhältlich, aus der Literatur bekannt, oder sie sind entweder analog der hier beschriebenen Verfahren oder durch herkömmliche synthetische Vorschriften nach Standardverfahren aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien unter Verwendung geeigneter Reagentien und Anwendung geeigneter Reaktionsbedingungen erhältlich. So kann man beispielsweise gegebenenfalls Umwandlungen, die Verbindungen der Formel I liefern (beispielsweise Verfahrensschritte (d), (e), (f), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (v), (y) und (z)) mit den hier offenbarten Zwischenprodukten (beispielsweise Verbindungen der Formeln II, VI, IX, XI, XV, XVII und XIX) durchführen, wodurch man andere Zwischenprodukte erhält, die sich für die Synthese von Verbindungen der Formel I eignen.

[0065] Substituenten an Arylgruppen (z.B. Phenylgruppen) und (je nach Fall) heterocyclischen Gruppen in den hier definierten Verbindungen können nach dem Fachmann gut bekannten Verfahren in andere beanspruchte Substituenten umgewandelt werden. So kann man beispielsweise Hydroxy in Alkoxy umwandeln, Phenyl zu Halogenphenyl halogenieren, Nitro zu Amino reduzieren, Halogen durch Cyano verdrängen, usw.

[0066] Dem Fachmann wird weiterhin bewußt sein, daß man über verschiedene Standardumwandlungen und -transformationen von Substituenten und funktionellen Gruppen an bestimmten Verbindungen der Formel I zu anderen Verbindungen der Formel I gelangt. So kann man beispielsweise Carbonyl zu Hydroxy oder Alkylen reduzieren und Hydroxy in Halogen umwandeln.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch herkömmliche Verfahren aus ihren Reaktionsmischungen isoliert werden.

[0068] Es wird dem Fachmann einleuchten, daß die funktionellen Gruppen von Zwischenprodukten in den oben beschriebenen Verfahren durch Schutzgruppen geschützt sein können bzw. geschützt werden müssen.

[0069] Funktionelle Gruppen, die wünschenswerterweise geschützt werden, schließen Hydroxy, Amino und Carbonsäure ein. Als Schutzgruppen für Hydroxy eignen sich beispielsweise Trialkylsilyl- und Diarylalkylsilyl-

gruppen (z.B. tert.-Butyldimethylsilyl, tert.-Butyldiphenylsilyl oder Trimethylsilyl), Tetrahydropyranyl und Alkyl-carbonylgruppen (z.B. Methyl- und Ethylcarbonylgruppen). Als Schutzgruppen für Amino eignen sich beispielsweise Benzyl, Sulfonamido (z.B. Benzolsulfonamido), tert.-Butyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl. Als Schutzgruppe für Amidino und Guanidino eignet sich beispielsweise Benzyloxycarbonyl. Als Schutzgruppen für Carbonsäure eignen sich beispielsweise C₁₋₆-Alkyl- oder Benzylester.

[0070] Das Schützen und Entschützen von funktionellen Gruppen kann vor oder nach einem der hier beschriebenen Reaktionsschritte erfolgen.

[0071] Schutzgruppen lassen sich nach dem Fachmann gut bekannten Verfahren und wie im folgenden beschrieben entfernen.

[0072] Die Anwendung von Schutzgruppen ist in „Protective Groups in Organic Chemistry“, herausgegeben von J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) und „Protective Groups in Organic Synthesis“, 3. Auflage, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), umfassend beschrieben.

[0073] Wie für den Fachmann leicht ersichtlich ist, kann man zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen auf alternative und gelegentlich zweckmäßigere Art und Weise die einzelnen oben erwähnten Verfahrensschritte in einer anderen Reihenfolge durchführen und/oder die einzelnen Umsetzungen auf einer anderen Stufe der Gesamtroute durchführen (d.h. die Einführung von Substituenten und/oder chemische Transformationen können unter Verwendung von anderen Zwischenprodukten als den oben in Verbindung mit einer bestimmten Umsetzung erwähnten durchgeführt werden). Dies hängt unter anderem von Faktoren wie der Beschaffenheit von anderen in einem bestimmten Substrat vorhandenen funktionellen Gruppen, der Verfügbarkeit von wichtigen Zwischenprodukten und der anzuwendenden Schutzgruppenstrategie (falls es eine solche gibt) ab. Somit beeinflusst die Art der beteiligten Chemie klar die Wahl der in den Syntheseschritten verwendeten Reagentien, die Notwendigkeit und die Art von angewandten Schutzgruppen und die Reihenfolge, in der die Synthese durchgeführt wird.

[0074] Für den Fachmann ist es ferner leicht ersichtlich, daß bestimmte geschützte Derivate von Verbindungen der Formel I, die vor einem abschließenden Entschützungsschritt hergestellt werden können, zwar an sich möglicherweise nicht pharmakologisch wirksam sind, aber nach parenteraler oder oraler Verabreichung im Körper unter Bildung von pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen metabolisiert werden können. Derartige Derivate können daher als „Prodrugs“ beschrieben werden. Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel I als Prodrugs für andere Verbindungen der Formel I wirken.

[0075] Alle Prodrugs der Verbindungen der Formel I fallen in den Schutzbereich der Erfindung.

[0076] Dem Fachmann wird weiterhin klar sein, daß sich bestimmte Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte für die Synthese bestimmter anderer Verbindungen der Formel I eignen.

[0077] Einige der hier angesprochenen Zwischenprodukte sind neu. Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden daher bereitgestellt: (a) eine wie oben definierte Verbindung der Formel II (mit der Maßgabe, daß, wenn R^a bis R^f alle für H stehen, R¹ nicht für (i) C₁₋₁₂-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Aryl oder Het¹, (ii) -C(O)-(gegebenenfalls substituiertes Aryl), oder (iii) tert.-Butyloxycarbonyl steht), oder ein geschütztes Derivat davon; (b) eine wie oben definierte Verbindung der Formel VI oder ein geschütztes Derivat davon; (c) eine wie oben definierte Verbindung der Formel IX oder ein geschütztes Derivat davon; (d) eine wie oben definierte Verbindung der Formel XI oder ein geschütztes Derivat davon; (e) eine wie oben definierte Verbindung der Formel XV oder ein geschütztes Derivat davon; (f) eine wie oben definierte Verbindung der Formel XVII (mit der Maßgabe, daß, wenn B für Z steht, R² für -E-O-(gegebenenfalls substituiertes Aryl) steht), oder ein geschütztes Derivat davon; und (g) eine wie oben definierte Verbindung der Formel XIX oder ein geschütztes Derivat davon.

[0078] Zu den Verbindungen der Formel II, die erwähnt werden können, zählen die, in denen:

(a) wenn R¹ für -C(O)XR⁷ steht

R⁷ nicht für unsubstituiertes C₁₋₁₂-Alkyl steht;

R⁷ für Aryl steht;

X für S steht;

(b) wenn R^a bis R^f alle für H stehen, R¹ nicht für:

(i) -C(O)XR⁷;

(ii) unsubstituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl;

- (iii) unsubstituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₅-Alkyl;
 (iv) geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl substituiert durch Phenyl (wobei die letztgenannte Gruppe durch einen der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy mono- oder di-substituiert ist);
 (v) geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl substituiert durch einen der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Phenyl (wobei die letztgenannte Gruppe durch eine oder zwei Methoxygruppen substituiert ist);
 (vi) geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl substituiert durch einen der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy oder Phenyl;

(vii) geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₄-Alkyl substituiert durch Halogen, Methyl, Methoxy oder Aryl; steht;
 (c) R¹ für:

(i) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹, unsubstituiertes, cyclisches oder teils-cyclisch/acyclisches C₄₋₁₂-Alkyl, oder C₁₋₄-Alkyl substituiert oder terminiert durch, oder C₅₋₁₂-Alkyl gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus

Halogen,

Cyano,

Nitro,

Phenyl (wobei die letztgenannte Gruppe gegebenenfalls durch -OH, Cyano, Nitro, C₂₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₂₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch irgendwelche weiteren Arylgruppen substituiert sein darf), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert ist),

Naphthyl (wobei die letztgenannte Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch irgendwelche weiteren Arylgruppen substituiert sein darf), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23a} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}) Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5a} und -S(O)₂R⁹ substituiert ist;

(ii) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5a}, -S(O)₂R⁹, unsubstituiertes, cyclisches oder teils-cyclisch/acyclisches C₄₋₁₂-Alkyl, oder C₁₋₅-Alkyl substituiert oder terminiert durch, oder C₆₋₁₂-Alkyl gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus C

yano,

Nitro,

Phenyl (wobei die letztgenannte Gruppe gegebenenfalls durch -OH, Halogen, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch irgendwelche weiteren Arylgruppen substituiert sein darf), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24e}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert ist),

Naphthyl (wobei die letztgenannte Gruppe gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch irgendwelche weiteren Arylgruppen substituiert sein darf), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p}) Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} und -S(O)₂R⁹ substituiert ist;

(iii) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹, unsubstituiertes, cyclisches oder teils-cyclisch/acyclisches C₄₋₁₂-Alkyl, oder C₁₋₄-Alkyl substituiert oder terminiert durch, oder C₄₋₁₂-Alkyl gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} und -S(O)₂R⁹;

(iv) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹, unsubstituiertes, cyclisches oder teils-cyclisch/acyclisches C₄₋₁₂-Alkyl, oder C₁₋₅-Alkyl substituiert oder terminiert durch, oder C₆₋₁₂-Alkyl gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus, Cyano, Nitro, Het¹; -C(O)R^{5a}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹ und -OR^{5b} (wobei R^{5b} für H, C₂₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het³ und -NHC(O)R¹⁰), Aryl oder Het⁴ steht) steht.

[0079] Zu den Verbindungen der Formel XVII, die erwähnt werden können, zählen die, in denen:

(a) wenn R^a bis R^f alle für H stehen und die Gruppe -A-C(R²)(R³)-B- für C₁₋₄-Alkylen steht, R⁴ nicht für eine Phenylgruppe steht, die durch einen der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy mono- oder disubstituiert ist;

(b) wenn R^a bis R^f alle für H stehen und die Gruppe -A-C(R²)(R³)-B- für C₁₋₅-Alkylen oder durch Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkylen steht, R⁴ nicht für eine Phenylgruppe steht, die durch Methoxy mono- oder disubstituiert ist;

(c) R⁴ für Naphthyl oder Het¹³ steht, wobei diese beiden Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} und (nur im Fall von Het¹³) Oxo substituiert sind, oder R⁴ für Phenyl steht, das durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Nitro, C₂₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₂₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert ist.

Medizinische und pharmazeutische Verwendung

[0080] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind von wert, da sie pharmakologisch wirksam sind. Sie sind daher als Pharmazeutika indiziert.

[0081] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung als Pharmazeutika bereitgestellt.

[0082] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen insbesondere myokardiale elektrophysiologische Aktivität, wie beispielsweise im unten beschriebenen Test gezeigt wird.

[0083] Es ist daher zu erwarten, daß sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl für die Prophylaxe als auch die Behandlung von Arrhythmien und insbesondere atrialen und ventrikulären Arrhythmien eignen.

[0084] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit für die Behandlung bzw. Prophylaxe von Herzkrankheiten oder für mit Herzkrankheiten in Zusammenhang stehende Indikationen, von denen angenommen wird, daß bei ihnen Arrhythmien eine wichtige Rolle spielen, einschließlich ischämischer Herzkrankheit, plötzlich eintretendem Herzanfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Operationen am Herzen und thromboembolischen Ereignissen indiziert.

[0085] Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Arrhythmien selektiv die kardiale Repolarisierung verzögern, somit das QT-Intervall verlängern, und insbesondere Klasse-III-Aktivität zeigen. Wenngleich gefunden wurde, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere Klasse-III-Aktivität zeigen, so ist/sind bei der Behandlung von Arrhythmien ihre Wirkungsweise(n) nicht notwendigerweise auf diese Klasse beschränkt.

[0086] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung einer Arrhythmie bereitgestellt, bei dem man einer an einem solchen Zustand leidenden Person bzw. einer Person, bei der das Risiko eines solchen Zustands besteht, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht.

Pharmazeutische Zubereitungen

[0087] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt normalerweise auf oralem, subkutanem, intravenösem, intraarteriellem, transdermalem oder intranasalem Weg, durch Inhalation oder über eine andere parenterale Route, in Form von pharmazeutischen Zubereitungen, die den Wirkstoff entweder in Form einer freien Base oder als nichttoxisches organisches oder anorganisches Säureadditionssalz enthalten, in einer pharmazeutisch annehmbaren Dosierungsform. Je nach zu behandelnder Störung und zu behandelndem Patienten sowie Verabreichungsweg können die Zusammensetzungen in verschiedenen Dosen verabreicht werden.

[0088] Es ist weiterhin möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen zur Behandlung von Arrhythmien und/oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen geeigneten Arzneimitteln zu verabreichen.

[0089] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird somit eine pharmazeutische Formulierung bereitgestellt, die eine erfindungsgemäße Verbindung in Abmischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoff, Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

[0090] Geeignete Tagesdosen der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der therapeutischen Behandlung von Menschen liegen bei oraler Verabreichung bei etwa 0,005 bis 25,0 mg/kg Körpergewicht und bei parenteraler Verabreichung bei etwa 0,005 bis 10,0 mg/kg Körpergewicht. Bevorzugte Tagesdosisbereiche der erfin-

dungsgemäßen Verbindungen bei der therapeutischen Behandlung von Menschen liegen bei oraler Verabreichung bei etwa 0,005 bis 10,0 mg/kg Körpergewicht und bei parenteraler Verabreichung bei etwa 0,005 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht.

[0091] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben den Vorteil, daß sie gegen Herzrhythmusstörungen wirken.

[0092] Erfindungsgemäße Verbindungen können auch den Vorteil aufweisen, daß sie im Vergleich zu vorbekannten Verbindungen eine höhere Wirksamkeit, eine geringere Toxizität, ein breiteres Wirkungsspektrum (einschließlich Fällen, in denen sie eine Kombination von Klasse-I-, Klasse-II-, Klasse-III- und/oder Klasse-IV-Wirkung (insbesondere Klasse-I- und/oder Klasse-IV-Wirkung zusätzlich zur Klasse-III-Wirkung) aufweisen) besitzen können, stärker sein können, länger wirksam sein können weniger Nebenwirkungen hervorrufen (einschließlich weniger Fällen, in denen es zu Proarrhythmien wie Torsades de Pointes kommt), leichter resorbiert werden können oder andere wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen können.

Biologische Tests Test A

Primäre elektrophysiologische Wirkungen in betäubten Meerschweinchen

[0093] Es wurden Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 660 und 1100 g verwendet. Die Tiere wurden vor dem Experiment wenigstens eine Woche lang in Käfigen gehalten und hatten während dieser Zeit freien Zugang zu Futter und Leitungswasser.

[0094] Die Betäubung erfolgte durch intraperitoneale Injektion von Pentobarbital (40 bis 50 mg/kg), und in eine A. carotis (zur Aufzeichnung des Blutdrucks und der Entnahme von Blutproben) und in eine V. jugularis (zur Arzneimittelinfusion) wurden Katheter gelegt. Die Extremitäten wurden zur Aufnahme von EKGs (Leitung II) mit Nadelelektroden versehen. Ein Thermistor wurde in das Rektum eingeführt und das Tier wurde auf ein Heizkissen gesetzt, das auf eine Rektaltemperatur zwischen 37,5 und 38,5°C eingestellt war.

[0095] Man führte eine Tracheotomie durch und beatmete das Tier künstlich mit Zimmerluft unter Verwendung eines Beatmungsgerätes für kleine Tiere, wodurch die Blutgase in dem für die Spezies normalen Bereich gehalten wurden. Um autonome Einflüsse zu vermindern, wurden beide N. vagi im Hals durchgetrennt und 15 Minuten vor Beginn des Experiments 0,5 mg/kg Propranolol intravenös verabreicht.

[0096] Durch eine Thorakotomie auf der linken Seite wurde das linke ventrikuläre Epikard freigelegt, und eine für diesen Zweck entwickelte Saugelektrode zur Aufzeichnung des monophasischen Aktionspotentials (MAP) wurde an die freie linke Ventrikelwand angelegt. Die Elektrode wurde solange in dieser Position belassen, wie ein annehmbares Signal aufgezeichnet werden konnte, war dies nicht mehr der Fall, so wurde sie in eine neue Position verschoben. Als Schrittmacher wurde eine bipolare Elektrode an das linke Atrium angeheftet. Das Schrittmachen (Dauer 2 ms, doppelter diastolischer Schwellenwert) erfolgte mit einem für diesen Zweck hergestellten Stimulator mit konstanter Stromstärke. Das Schrittmachen am Herzen erfolgte während der gesamten Studie 1 Minute lang jede fünfte Minute, mit einer Frequenz, die knapp über der normalen Sinusrate lag.

[0097] Blutdruck, MAP-Signal und das EKG von Ableitung II wurden auf einem Mingograph-Ink-Jet Recorder (Siemens-Elma, Schweden) aufgezeichnet. Alle Signale der letzten 10 Sekunden der einzelnen Schrittmachersequenzen und der letzten 10 Sekunden der darauffolgenden Minute des Sinusrhythmus wurden auf einem PC gesammelt (Probenfrequenz 1000 Hz). Die Signale wurden mit einem für diesen Zweck entwickelten Programm zur Akquisition und Analyse von in Labortieren gemessenen physiologischen Signalen verarbeitet (siehe Axenborg und Hirsch, Comput. Methods Programs Biomed. 41, 55 (1993)).

[0098] Die Testvorschrift bestand in der Aufnahme von zwei basalen Kontrollaufzeichnungen im Abstand von 5 Minuten sowohl während des Schrittmachens als auch vom Sinusrhythmus. Nach der zweiten Kontrollaufnahme wurde die erste Dosis der Testsubstanz im Verlauf von 30 Sekunden in einem Volumen von 0,2 ml in den Katheter in der V. jugularis infundiert. Drei Minuten später wurde mit dem Schrittmachen begonnen und eine neue Aufzeichnung angefertigt. Fünf Minuten nach der vorherigen Dosis wurde die nächste Dosis der Testsubstanz verabreicht. In jedem Experiment wurden sechs bis zehn aufeinanderfolgende Dosen verabreicht.

Datenanalyse

[0099] Von der Vielzahl der in dieser Analyse gemessenen Variablen wurden drei als die wichtigsten für den Vergleich und die Auswahl von Wirkstoffen ausgewählt. Bei den drei ausgewählten Variablen handelte es sich um die MAP-Dauer bei 75 Prozent Repolarisierung während des Schrittmachens, die atrioventrikuläre (AV) Überleitungszeit (definiert als das Intervall zwischen dem atrialen Schrittmacherpuls und dem Beginn des ventrikulären MAP) während des Schrittmachens, und die Herzfrequenz (definiert als RR-Intervall während des Sinusrhythmus). Zur Beurteilung des hämodynamischen Status des betäubten Tieres wurde systolischer und diastolischer Blutdruck gemessen. Weiterhin wurde das EKG auf Arrhythmien und/oder morphologische Veränderungen untersucht.

[0100] Als Nullwert wurde der Mittelwert der beiden Kontrollaufzeichnungen genommen, und die nach aufeinanderfolgenden Dosen der Testsubstanz aufgezeichneten Wirkungen wurden als prozentuale Abweichungen von diesem Wert ausgedrückt. Durch Auftragen dieser Prozentwerte gegen die vor der jeweiligen Aufzeichnung verabreichte kumulative Dosis war es möglich, Dosis-Reaktions-Kurven zu konstruieren. Auf diese Weise erhielt man für jedes Experiment drei Dosis-Reaktions-Kurven, eine für die MAP-Dauer, eine für die AV-Überleitungszeit und eine für die Sinusfrequenz (RR-Intervall). Für alle mit einer Testsubstanz durchgeführten Experimente wurde eine mittlere Kurve berechnet, und von dieser mittleren Kurve wurden die Wirksamkeitswerte abgeleitet. Alle Dosis-Reaktions-Kurven in diesen Experimenten wurden durch Verbinden der erhaltenen Datenpunkte durch Linien konstruiert. Zur Abschätzung der elektrophysiologischen Klasse-III-Wirksamkeit des untersuchten Mittels wurde die kumulative Dosis, bei der die MAP-Dauer im Vergleich zum Ausgangswert um 10% verlängert war, verwendet (D_{10}).

Test B

Glucocorticoidbehandelte Mäusefibroblasten als Modell zum Nachweis von Blockern des Delayed-Rectifier(verzögerter Gleichrichter) K-Stroms

[0101] Der IC₅₀ für die K-Kanal-Blockade wurde mit einem auf Mikrotiterplatten basierenden Screeningverfahren, das auf Membranpotentialveränderungen von glucocorticoidbehandelten Mäusefibroblasten beruhte, bestimmt. Das Membranpotential von glucocorticoidbehandelten Mäusefibroblasten wurde über die Fluoreszenz des Bisoxonolfarbstoffs DiBac₄₍₃₎ gemessen, die mit einem "Fluorescence Laser Imaging Plate Reader" (FLIPR) zuverlässig nachgewiesen werden konnte. Die Expression eines Delayed-Rectifier-Kaliumkanals in Mäusefibroblasten wurde induziert, indem man die Fibroblasten 24 Stunden lang dem Glucocorticoid Dexamethason (5 µM) aussetzte. Durch die Blockade dieser Kaliumkanäle wurden die Fibroblasten depolarisiert, was eine erhöhte Fluoreszenz von DiBac₄₍₃₎ zur Folge hatte.

[0102] Mäuse-ltk-Fibroblasten (L-Zellen) wurden von der American Type Culture Collection (ATCC, Manassa, VA) erworben und in Dulbeccos Modified Eagle Medium, dem fetales Kälberserum (5 vol.-%), Penicillin (500 Einheiten/ml), Streptomycin (500 µg/ml) und L-Alanin-L-glutamin (0,862 mg/ml) zugesetzt worden waren, kultiviert. Die Zellen wurden alle 3–4 Tage mit Trypsin (0,5 mg/ml in calciumfreier phosphatgepufferter Kochsalzlösung, Gibco BRL) passiert. Drei Tage vor den Experimenten wurde die Zellsuspension zu 25000 Zellen/Vertiefung in schwarze Kunststoffplatten mit 96 Vertiefungen und mit durchsichtigem Boden (Costar) pipettiert.

[0103] Zur Messung des Membranpotentials wurde die Fluoreszenzsonde DiBac₄₍₃₎ (DiBac Molecular probes) verwendet. DiBac₄₍₃₎ absorbiert maximal bei 488 nM und emittiert bei 513 nM. Bei DiBac₄₍₃₎ handelt es sich um ein Bisoxonol, und es ist somit bei einem pH-Wert von 7 negativ geladen. Aufgrund seiner negativen Ladung hängt die Verteilung von DiBac₄₍₃₎ über die Membran vom Transmembranpotential ab: depolarisiert die Zelle (d.h. wird das Zellinnere relativ zum Zellaußenraum weniger negativ), so nimmt die DiBac₄₍₃₎-Konzentration in der Zelle aufgrund elektrostatischer Kräfte zu. Befinden sich die DiBac₄₍₃₎-Moleküle erst einmal in der Zelle, so können sie sich an Lipide und Proteine binden, was eine erhöhte Fluoreszenzemission zur Folge hat. Eine Depolarisierung äußert sich somit in einer erhöhten DiBac₄₍₃₎-Fluoreszenz. Die veränderte DiBac₄₍₃₎-Fluoreszenz wurde durch FLIPR nachgewiesen.

[0104] Vor jedem Experiment wurden die Zellen 4mal in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen, um alles Kulturmedium zu entfernen. Die Zellen wurden dann bei 35°C mit 5 µM DiBac₄₍₃₎ (in 180 µl PBS) versetzt. Nach Eintritt einer stabilen Fluoreszenz (gewöhnlich nach 10 min) wurden 20 µl der Testsubstanz unter Verwendung des FLIPR-internen Pipettiersystems für 96 Vertiefungen zugesetzt. Dann wurden weitere 10 min alle 20 sec Fluoreszenzmessungen vorgenommen. Alle Experimente wurden aufgrund der hohen Temperaturempfindlichkeit von sowohl der Leitfähigkeit des Delayed-Rectifier-Kaliumkanals als auch der

DiBac₄₍₃₎-Fluoreszenz bei 35°C durchgeführt. Die Testsubstanzen wurden in einer zweiten Platte mit 96 Vertiefungen in PBS, das 5 µM DiBac₄₍₃₎ enthielt, zubereitet. Die Konzentration der zubereiteten Substanz belief sich auf das 10fache der für das Experiment gewünschten Konzentration, da es während der Zugabe der Substanz während des Experiments zu einer weiteren 1:10-Verdünnung kam. Als positive Kontrolle, d.h. zur Bestimmung der maximalen Fluoreszenzzunahme, wurde Dofetilid (10 µM) verwendet.

[0105] Die Anpassung der zur Bestimmung der IC50-Werte verwendeten Kurve erfolgte mit dem Graphpad-Prism-Programm (Graphpad Software Inc., San Diego, Calif.).

Test C

Metabolische Stabilität der Testverbindungen

[0106] Zur Bestimmung der metabolischen Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ein in-vitro-Screen erstellt.

[0107] Es wurden die hepatischen S-9-Fractionen von Hund, Mensch, Kaninchen und Ratte mit NADPH als Cofaktor verwendet. Die Assaybedingungen waren wie folgt: S-9 (3 mg/ml), NADPH (0,83 mM), Tris-HCl-Puffer (50 mM), pH 7,4, und 10 µM Testverbindung.

[0108] Die Reaktion wurde durch Zugabe der Testverbindung gestartet und nach 0, 1, 5, 15 und 30 Minuten durch Erhöhen des pH-Wertes in der Probe auf über 10 (NaOH; 1 mM) terminiert. Nach einer Lösungsmittel-extraktion wurde mittels LC (Fluoreszenz/UV-Detektion) die Konzentration der Testverbindung gegen einen internen Standard gemessen.

[0109] Der nach 30 Minuten verbliebene Prozentanteil an Testverbindung (und somit die $t_{1/2}$) wurde berechnet und als Maß für die metabolische Stabilität verwendet.

[0110] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiele Allgemeine experimentelle Vorschriften

[0111] Massenspektren wurden auf einem der folgenden Instrumente aufgenommen: einem Perkin-Elmer SciX API 150ex Spektrometer, einem VG Quattro II Dreifachquadrupol-, einem VG Platform II Einzelquadrupol- oder einem Micromass Platform LCZ Einzelquadrupol-Massenspektrometer (wobei die drei letztgenannten Instrumente mit einer pneumatisch unterstützten Elektrosprayschnittstelle (LC-MS) ausgestattet waren). ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Messungen wurden auf BRUKER ACP 300 und Varian 300-, 400- und 500-Spektrometern, die bei ¹H-Frequenzen von 300, 400 bzw. 500 MHz und bei ¹³C-Frequenzen von 75,5, 100,6 bzw. 125,7 MHz betrieben wurden, durchgeführt. Alternativ dazu wurden ¹³C-NMR-Messungen auf einem BRUKER ACE 200-Spektrometer bei einer Frequenz von 50,3 MHz durchgeführt.

[0112] Je nachdem, wie leicht die Spektren zu interpretieren waren, sind Rotamere in den Spektren aufgeführt oder auch nicht. Wenn nicht anders angegeben, sind die chemischen Verschiebungen in ppm mit dem Lösungsmittel als internem Standard aufgeführt.

Synthese von Zwischenprodukten

[0113] Die folgenden Zwischenprodukte waren nicht im Handel erhältlich und wurden daher nach den unten beschriebenen Verfahren hergestellt.

Darstellung A

Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester

(a) 3,7-Dibenzyl-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dion

[0114] Trifluoressigsäure (1–3 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von N-(Methoxymethyl)-N-trimethylsilylmethyl)benzylamin (137,0 g, 580 mmol) und N-Benzylmaleimid (95,0 g, 500 mmol) in CH₂Cl₂ (1 l) gegeben, bis eine kräftige exotherme Reaktion einsetzte. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion (ungefähr 10 min) wurde die Mischung 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde abgekühlt und dann mit 1 N NaOH (200

ml) gequenchet. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, was 170,0 g Rohprodukt lieferte. Durch Kristallisieren aus Isopropylether erhielt man 109,0 g (67%) der im Untertitel genannten Verbindung.

¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃) δ 7,4-7,0 (m, 10H), 4,65 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,30 (d, 2H, J=12 Hz), 3,15 (d, 2H, J=6 Hz), 2,35 (m, 2H).

(b) 3-Benzyl-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dionhydrochlorid

[0115] Konzentrierte Salzsäure (28,4 ml, 341 mmol) wurde unter einer N₂-Atmosphäre zu einer Suspension von 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dion (109,0 g, 341 mmol; aus Schritt (a) oben) in CH₃OH gegeben. Die so erhaltene Lösung wurde mit 10% Pd/C (w/w; 5 g) versetzt. Die N₂-Atmosphäre wurde gegen H₂ (1 atm Druck) ausgetauscht, und der Ansatz wurde 12 h gerührt. Der Ansatz wurde mit H₂O (160 ml) verdünnt und zum Entfernen des Katalysators über eine Celluloseschicht filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, was einen Feststoff lieferte. Durch Verreiben mit absolutem EtOH erhielt man nach Trocknen in einem Vakuumofen bei 50°C/66,5 Pa (0,5 mm Hg) 74,6 g (82%) der im Untertitel genannten Verbindung als einen schmutzigweißen Feststoff.

¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃) δ 7, 4-7, 2 (m, 5H), 4, 6 (s, 2H), 3,5 (d, 2H, J=12,5 Hz), 3,25 (d, 2H, J=7,5 Hz), 3,0 (dd, 2H, J=7,5, 12,5).

(c) 3-Benzyl-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan

[0116] 3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4-dionhydrochlorid (73,8 g, 275 mmol; aus Schritt (b) oben) wurde bei 0°C portionsweise zu einer Suspension von LiAlH₄ (83,5 g, 2,26 mol) in THF gegeben. Der Ansatz wurde langsam auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 16 h unter Rückfluß wurde der Ansatz auf 0°C abgekühlt. Der kalte Ansatz wurde nacheinander tropfenweise mit H₂O (84 ml), 3 M NaOH (84 ml) und H₂O (250 ml) versetzt. Der Ansatz wurde dann weitere 15 Minuten lang gerührt und zum Entfernen anorganischer Salze über eine Schicht Celite® filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, was das Rohprodukt lieferte. Durch Kugelrohrdestillation (95–115°C/66,5 Pa (0,5 mm Hg)) erhielt man 46,8 g (84%) der im Untertitel genannten Verbindung als ein farbloses Öl.

¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃) δ 7,3-7,2 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 2,9 (dd, 2H, J=6,6, 12 Hz), 2,75 (d, 12 Hz), 2,7-2,5 (m, 4H), 2,3 (d, 2H, J=7,5 Hz), 2,0 (bs, 2H).

(d) 3-Benzyl-7-(tert.-butoxycarbonyl)-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octanhydrochlorid

[0117] Eine Lösung von Dikohlensäuredi-tert.-butylester (65,3 g, 299 mmol) in THF (100 ml) wurde bei 0°C tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (55 g, 272 mmol; aus Schritt (c) oben) in THF (650 ml) gegeben. Nach Ende der Zugabe wurde der Ansatz 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit EtOAc (300 ml) und Kochsalzlösung (300 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und zur Seite gestellt, die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (5 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, was ein farbloses Öl lieferte. Das Öl wurde in EtOAc (750 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und langsam mit einer 1 M Lösung von HCl in Et₂O (275 ml) versetzt. Das ausgefallene HCl-Salz wurde gesammelt und in einem Vakuumofen getrocknet, wodurch man 91,1 g (99%) der im Untertitel genannten Verbindung als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,6-7,4 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 3,8-3,6 (bs, 2H), 3,5-3,3 (bs, 4H), 3,3-3,0 (bs, 2H), 1,45 (s, 9H).

(e) Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylesterhydrochlorid

[0118] Eine Lösung von 3-Benzyl-7-(tert.-butoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octanhydrochlorid (91,1 g, 269 mmol; aus Schritt (d) oben) in Methanol (250 ml) wurde unter einer N₂-Atmosphäre mit 10% Pd/C (w/w; 9,8 g) versetzt. Die N₂-Atmosphäre wurde gegen H₂ (1 atm Druck) ausgetauscht, und der Ansatz wurde 18 h gerührt. Der Ansatz wurde zum Entfernen des Katalysators über eine Schicht Cellulose filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, was einen schmutzigweißen Feststoff lieferte. Der Feststoff wurde in EtOAc aufgeschlämmt und gesammelt. Nach 18 h Trocknen in einem Vakuumofen bei 60°C/66,5 Pa (0,5 mm Hg) erhielt man 58,0 g (87%) der Titelverbindung als einen schmutzigweißen Feststoff.

Schmp.: 175–178°C

R_f=0,45 (50:40:9:1, CH₂Cl₂:CHCl₃:MeOH:konz. NH₄OH).

MS(Cl):m/z=213 (M+H).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3,6 (m, 4H), 3,35 (dd, 2H), 3,14 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 156, 81,5, 50,5, 51,2, 43,0, 28,5

[0119] Die entsprechende freie Base erhielt man nach der folgenden Vorschrift:

Das Hydrochloridsalz wurde in CH_3CN gelöst. Vier Äquivalente K_2CO_3 wurden zusammen mit einer kleinen Menge Wasser zugegeben. Die Mischung wurde 2 h gerührt, und dann erhielt man durch Filtrieren und Eindampfen in quantitativer Ausbeute die Base.

Darstellung B

(1S)-2-(4-Cyanophenoxy)-1-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylmethyl)ethylcarbaminsäure-tert.-butylester

(a) 4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonnitril

[0120] Die im Untertitel genannte Verbindung gemäß der in der internationalen Patentanmeldung WO 99/31100 beschriebenen Vorschrift (d.h. durch Umsetzung von p-Cyanophenol mit Epichlorhydrin) in 75% Ausbeute dargestellt.

(b) 4-[(3-Amino-2-hydroxypropyl)oxy]benzonnitril

[0121] 4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonnitril (100 g, 0,57 mol; siehe Schritt (a) oben) wurde zu einer Mischung aus konzentrierter wäßriger Ammoniumhydroxidlösung (500 ml) und Isopropanol (300 ml) gegeben. Die so erhaltene Suspension wurde 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zum Entfernen des unlöslichen Nebenprodukts filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, was ein Rohprodukt lieferte, das aus Acetonitril kristallisiert wurde, wodurch man 50 g (46%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(c) 3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropylcarbaminsäure-tert.-butylester

[0122] Eine gekühlte (0°C) Lösung von 4-[(3-Amino-2-hydroxypropyl)oxy]benzonnitril (aus Schritt (b) oben; 44,6 g, 0,23 mol) in $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1,5 l, 1:1) wurde mit Dikohlensäuredi-tert.-butylester (53 g, 0,24 mol) versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt und dann mit NaCl versetzt, und die so erhaltene organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Öl (70 g) wurde über eine Schicht Kieselgel filtriert und dann aus Diethylether:Diisopropylether kristallisiert, wodurch man 50 g der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(d) Methansulfonsäure-2-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]-1-[(4-cyanophenoxy)methyl]ethylester

[0123] Methansulfonylchlorid (22,3 g 0,195 mol) wurde im Verlauf von 1,5 Stunden zu einer unter einer inerten Atmosphäre gehaltenen, gekühlten (0°C) Lösung von 3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropylcarbaminsäure-tert.-butylester (aus Schritt (c) oben; 51,2 g, 0,177 mol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (1,3 g, 10,6 mmol) in Pyridin (250 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt und dann mit Wasser und DCM versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt, wodurch man 68,1 g (100%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(e) 2-[(4-Cyanophenoxy)methyl]-1-aziridincarbonsäure-tert.-butylester

[0124] Eine gekühlte (0°C) Lösung von Methansulfonsäure-2-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]-1-[(4-cyanophenoxy)methyl]ethylester (aus Schritt (d) oben; 30,6 g, 82,6 mmol) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (3 g, 8,8 mmol) in DCM (100 ml) wurde unter einer inerten Atmosphäre mit 50 Gew.-%iger wäßriger NaOH (60 ml) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde gerührt, wobei die Temperatur im Verlauf von 4 h langsam auf RT ansteigen gelassen wurde, und dann mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingeeengt, wodurch man einen Rückstand erhielt, der durch Säulenchromatographie (Laufmittel Dichlormethan) aufgereinigt wurde. Kristallisieren aus Diethylether:Diisopropylether lieferte die im Untertitel genannte Verbindung in quantitativer Ausbeute.

(f) (2S)-2-[(4-Cyanophenoxy)methyl]-1-aziridincarbonsäure-tert.-butylester

[0125] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde gemäß der oben in Schritten (a) bis (e) für die Synthese

von 2-[(4-Cyanophenoxy)-methyl]-1-aziridincarbonsäure-tert.-butylester beschriebenen Vorschriften dargestellt, wobei allerdings in Schritt (a) (S)-(+)-Epichlorhydrin anstelle von Epichlorhydrin verwendet wurde.

(g) Tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2,5(1H,3H)-dicarbonsäurebenzylester-tert.-butylester

[0126] Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylesterhydrochlorid (10 g, 0,04 mol; siehe Darstellung A oben) und Triethylamin (14 ml, 0,1 mol) wurden in CHCl_3 (100 ml) gemischt. In CHCl_3 (100 ml) gelöstes N-Benzoyloxycarbonyloxysuccinimid (11 g, 0,044 mol) wurde bei 0–5°C zugegeben. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung in quantitativer Ausbeute erhielt.

^{13}C -NMR (CD_3Cl_3) δ 155,01, 155,64, 136,99, 128,71, 128,22, 128,13, 79,80, 67,12, 50,30, 49,88, 41,76, 28,71.

(h) Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäurebenzylester

[0127] Tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2,5(1H,3H)-dicarbonsäurebenzylester-tert.-butylester (40 mmol; aus Schritt (a) oben) wurde in Essigsäureethylester gelöst. Bei 0°C wurde mit HCl (g) gesättigter Essigsäureethylester (500 ml) zugegeben, und die Mischung wurde unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und das Produkt wurde in CH_3CN gelöst. K_2CO_3 (4 Äq.) und Wasser (2 ml) wurden zugesetzt. Die Mischung wurde 2 h gerührt und dann filtriert und eingedampft, wodurch man 8 g (82%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt, die ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt verwendet wurde.

(i) 5-[(2S)-2-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-3-(4-cyanophenoxy)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäurebenzylester

[0128] (2S)-2-[(4-Cyanophenoxy)methyl]aziridin-1-carbonsäure-tert.-butylester (2,5 g, 9,1 mmol; siehe Schritt (f) oben) und Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäurebenzylester (2,24 g, 9,1 mmol; siehe Schritt (h) oben) wurden in Isopropanol (30 ml) gelöst und 24 h bei 56°C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft. Das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie (Laufmittel Essigsäureethylester, 0–5% MeOH) aufgereinigt, wodurch man 3,8 g (80%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt. MS (ES): $m/z=521$ (M+H)⁺

(j) (1S)-2-(4-Cyanophenoxy)-1-(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylmethyl)ethylcarbaminsäure-tert.-butylester

[0129] 5-[(2S)-2-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-3-(4-cyanophenoxy)-propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäurebenzylester (3,6 g, 6,9 mmol; aus Schritt (i) oben) wurde in Ethanol (300 ml, 95%) gelöst und über 5% Pd/C (w/w) hydriert. Die Umsetzung wurde gestoppt, nachdem die theoretische Menge an H_2 (173 ml) verbraucht war. Die Mischung wurde filtriert (über Celite®) und dann eingedampft. Aufreinigung durch Kieselgelchromatographie (DCM, 5% MeOH Laufmittel) lieferte 1,7 g (63,6%) der Titelverbindung. ^{13}C -NMR (CD_3Cl_3) δ 161,86, 155,48, 154,42, 136,81, 133,91, 128,36, 127,84, 127,73, 118,99, 115,21, 104,22, 79,69, 68,14, 66,64, 60,28, 55,20, 51,72, 48,72, 42,04, 41,06, 28,41.

MS (ES): $m/z=387$ (M+H)⁺

Darstellung C

4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylbutyl]benzonnitril

[0130] (a) 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-3-butenyl]benzonnitril Eine gekühlte (0°C) Mischung von 4-(1-Hydroxy-3-butenyl)benzonnitril (14,6 g, 84,3 mmol) und 3,4-Dimethoxyphenol (19,5 g, 125,4 mmol) in Toluol (500 ml) wurde mit Tributylphosphin (32,14 ml, 97% rein, 25,6 g, 126,4 mmol) und anschließend mit 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (31,8 g, 126,4 mmol) versetzt. Nach Ende der Zugabe verdickte sich die Reaktionsmischung, und die Temperatur stieg auf 15°C. Weiteres Toluol (500 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Dann wurde der Tributylphosphinoxid-Niederschlag abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch man 65,8 g Rohprodukt erhielt. Dieses wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Toluol:Methanol (98:2) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man 17,9 g der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(b) 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-hydroxybutyl]benzonnitril

[0131] Boran-Methylsulfid-Komplex (2 M in Ether, 11 ml, 22 mmol) wurde im Verlauf von 15 Minuten tropfenweise zu einer gekühlten (-5°C) Lösung von 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-3-butenyl]benzonnitril (aus Schritt (a) oben; 17,6 g, 56,8 mmol) in trockenem THF (15 ml) gegeben (wobei während dieser Zeit die Reaktionstemperatur auf 0°C anstieg). Die so erhaltene Mischung wurde 1,5 h zwischen 0 und 10°C gerührt und dann auf RT erwärmen gelassen. Es wurde weitere 3,5 h bei dieser Temperatur gerührt und dann mit Wasser (22 ml) und Natriumperborat-tetrahydrat (11 g, 66 mmol) versetzt. Die zweiphasige Mischung wurde 2 h bei RT gerührt, und anschließend wurde die wäßrige Phase abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von vergälltem Alkohol Essigsäureethylester Heptan (5:25:76) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man 14,5 g (77%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(c) Methansulfonsäure-4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butylester

[0132] Eine Lösung von Methansulfonylchlorid (3,4 ml, 5,0 g, 44 mmol) in DCM (15 ml) wurde langsam zu einer gekühlten (-5°C) Mischung von 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-hydroxybutyl]benzonnitril (aus Schritt (b) oben; 11 g, 34 mmol) und Triethylamin (7 ml, 5,2 g, 50,6 mmol) in DCM (50 ml) gegeben, wobei während der Zugabe die Temperatur nicht über 2°C anstieg. Es wurde weitere 2 h bei zwischen 0 und 5°C gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die so erhaltene wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen, nochmals abgetrennt und dann getrocknet, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung in 100% Ausbeute erhielt.

(d) 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester

[0133] Methansulfonsäure-4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butylester (1,12 g, 2,8 mmol; siehe Schritt (c) oben), Hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (0,59 g, 2,8 mmol; siehe Darstellung A oben) und Cs_2CO_3 wurden in CH_3CN (30 ml) gemischt und 3 Tage lang bei RT gerührt. Die Mischung wurde dann filtriert und eingedampft. Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester:MeOH (9:1)) lieferte 0,9 g (60%) der im Untertitel genannten Verbindung.
MS (ES): $m/z=522$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(e) 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylbutyl]benzonnitril

[0134] 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (0,9 g, 1,7 mmol; aus Schritt (d) oben) wurde in Essigsäureethylester (25 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Mit gasförmigem HCl gesättigter Essigsäureethylester (25 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 4 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde eingedampft und dann in CH_3CN gelöst. K_2CO_3 (1 g) und Wasser (0,05 ml) wurden zugesetzt, und die Mischung wurde 2 h gerührt. Die Salze wurden abfiltriert und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 0,71 g (100%) der Titelverbindung erhielt.
MS (ES): $m/z=421$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Darstellung D

4-[[2(2S)-3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl-2-hydroxypropyl]-oxy]benzonnitril

(a) 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester

[0135] 4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonnitril (4,36 g, 0,025 mol; dargestellt wie in der internationalen Patentanmeldung WO 99/31100 beschrieben) und Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (6,2 g, 0,025 mol; siehe Darstellung A oben) wurden in Isopropanol gemischt und über Nacht bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester, 10% MeOH als Laufmittel aufgereinigt. Dies lieferte 1,2 g (88%) der im Untertitel genannten Verbindung.

(b) 4-[(2S)-3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl-2-hydroxypropyl]-oxy}benzonitril

[0136] Die Titelverbindung wurde gemäß der in Darstellung C, Schritt (e) oben beschriebenen Vorschrift in 90% Ausbeute dargestellt, wobei 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (0,9 g, 2,3 mmol; siehe Schritt (a) oben) anstelle von 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester verwendet wurde.

Darstellung E

4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)amino]benzonitril

(a) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitril

[0137] Eine Mischung aus 4-Fluorbenzonitril (12,0 g, 99,1 mmol) und 3-Amino-1-propanol (59,6 g, 793 mmol) wurde unter einer inerten Atmosphäre 3 Stunden lang bei 80°C gerührt und anschließend mit Wasser (150 ml) versetzt. Die Mischung wurde auf RT abkühlen gelassen und dann mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingengt, wodurch man 17 g (97%) der Titelverbindung als ein Öl erhielt, das beim Stehenlassen kristallisierte.

(b) 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester

[0138] Eine gekühlte (0°C) Lösung von 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitril (aus Schritt (a) oben; 17 g, 96,5 mmol) in trockenem MeCN (195 ml) wurde mit Triethylamin (9,8 g, 96,5 mmol) und dann mit p-Toluolsulfonylchlorid (20,2 g, 106 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 90 Minuten lang bei 0°C gerührt und dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (200 ml) versetzt, und die wäßrige Lösung wurde mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Kristallisieren aus Isopropanol aufgereinigt, wodurch man 24,6 g (77%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(c) 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester

[0139] 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester (1,98 g, 6 mmol; siehe Schritt (b) oben), und Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (1,49 g, 6 mmol; siehe Darstellung A oben) wurden mit K₂CO₃ (1,93 g, 14 mmol) und CH₃CN (100 ml) gemischt und dann über Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das Produkt wurde durch Kieselgelchromatographie aufgereinigt (DCM:MeOH (20:1)), wodurch man 1,83 g (82%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(d) 4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)amino]benzonitril

[0140] Die Titelverbindung wurde gemäß der in Darstellung C, Schritt (e) oben beschriebenen Vorschrift in quantitativer Ausbeute dargestellt, wobei 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (siehe Schritt (c) oben) anstelle von 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester verwendet wurde.

Darstellung F

4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)benzonitril

(a) 4-(2-Bromethoxy)benzonitril

[0141] Eine Mischung aus 4-Cyanophenol (35,7 g, 0,3 mol), K₂CO₃ (41,4 g, 0,3 mol) und 1,2-Dibromethan (561 g, 3,0 mol) in MeCN (450 ml) wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde filtriert und eingedampft, wodurch man 30,2 g (45%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt, die ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde.

(b) 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester

[0142] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde gemäß der in Darstellung E, Schritt (c) oben beschriebenen Vorschrift in 91% Ausbeute dargestellt, wobei 4-(2-Bromethoxy)benzonitril (siehe Schritt (a) oben) an-

stelle von 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester verwendet wurde.

(c) 4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)benzonitril

[0143] Die Titelverbindung wurde gemäß der in Darstellung C, Schritt (e) oben beschriebenen Vorschrift in 100% Ausbeute dargestellt, wobei 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (siehe Schritt (b) oben) anstelle von 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester verwendet wurde.

Darstellung G

4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)ylpropyl)sulfonyl]benzonitril

(a) 4-[(3-Brompropyl)sulfanyl]benzonitril

[0144] Eine Mischung aus 4-Cyanothiophenol (20,8 g, 154 mmol), 1,3-Dibrompropan (155 g, 0,77 mol) und K_2CO_3 (21,3 g, 154 mmol) in MeCN (300 ml) wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels lieferte ein braunes Öl, das beim Behandeln mit EtOH kristallisierte. Die Kristalle wurden abfiltriert, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt (24,5 g, 62%).

(b) 4-[(3-Brompropyl)sulfonyl]benzonitril

[0145] 3-Chlorperoxybenzoesäure (44,9 g, 70%ig, 182 mmol) wurde langsam zu einer gekühlten (0°C) Lösung von 4-[(3-Brompropyl)sulfanyl]benzonitril (aus Schritt (a) oben; 23,4 g, 91 mmol) in DCM (250 ml) gegeben. Die Mischung wurde dann über Nacht bei RT gerührt, und der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, wodurch man einen Rückstand erhielt, von dem gezeigt wurde (durch NMR-Analyse), daß er neben dem gewünschten Produkt 25% Sulfoxid enthielt. Der Rückstand wurde nochmals in DCM (250 ml) gelöst, weitere 3-Chlorperoxybenzoesäure (5,6 g, 70%, 23 mmol) wurde zugesetzt und die Mischung wurde 30 min gerührt. Dimethylsulfoxid (20 mmol) wurde zugegeben, um überschüssige mCPBA zu zerstören, und die DCM-Lösung wurde dann mit wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Dies lieferte die im Untertitel genannte Verbindung in 76% Ausbeute.

(c) 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester

[0146] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde gemäß der in Darstellung E, Schritt (c) oben beschriebenen Vorschrift in 75% Ausbeute dargestellt, wobei 4-[(3-Brompropyl)sulfonyl]benzonitril (siehe Schritt (b) oben) anstelle von 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester verwendet wurde.

(d) 4-[(3-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylpropyl)sulfonyl]benzonitril

[0147] Die Titelverbindung wurde gemäß der in Darstellung C, Schritt (e) oben beschriebenen Vorschrift in 100% Ausbeute dargestellt, wobei 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (siehe Schritt (c) oben) anstelle von 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester verwendet wurde.

Darstellung H

4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)isophthalsäuredinitril

(a) 4-(2-Bromethoxy)isophthalsäuredinitril

[0148] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde gemäß der in Darstellung F, Schritt (a) oben beschriebenen Vorschrift in 64% Ausbeute dargestellt, wobei 4-Hydroxyisophthalsäuredinitril anstelle von 4-Cyanophenol verwendet wurde.

(b) 5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1)-carbonsäure-tert.-butylester

[0149] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde gemäß der in Darstellung E, Schritt (c) oben beschriebenen Vorschrift in 75% Ausbeute dargestellt, wobei 4-(2-Bromethoxy)isophthalsäuredinitril (siehe Schritt (a) oben) anstelle von 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester verwendet wurde.

(c) 4-(2-Hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylethoxy)isophthalsäuredinitril

[0150] Die Titelverbindung wurde gemäß der in Darstellung C, Schritt (e) oben beschriebenen Vorschrift in 80% Ausbeute dargestellt, wobei 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäuretert.-butylester (siehe Schritt (b) oben) anstelle von 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester verwendet wurde.

Darstellung I

1H-Imidazol-1-carbonsäure-2-(acetyloxy)-1,1-dimethylethylester

[0151] Eine Mischung aus Essigsäure-2-hydroxy-2-methylpropylester (3,35 g, 25,3 mmol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (4,11 g, 25,3 mmol) in DCM wurde 8 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde dann in ein geschlossenes Gefäß gegeben und über Nacht auf 100°C erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und dann mit Ether und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von THF:Heptan (1:1) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man die Titelverbindung in 20% Ausbeute erhielt.

Darstellung J

1H-Imidazol-1-carbonsäure-1-cyano-1-methylethylester

[0152] Eine Mischung aus 1,1'-Carbonyldiimidazol (5 g, 31 mmol) und 2-Hydroxy-2-methylpropionitril (2,6 g, 31 mmol) in DCM wurde über Nacht bei RT gerührt. Wasser wurde zugegeben, und die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgelchromatographie unter Verwendung von Essigsäureethylester als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man 2,7 g (50%) der Titelverbindung erhielt.

Darstellung K

1H-Imidazol-1-carbonsäure-2-(4-morpholinyl)ethylester

[0153] Eine Mischung aus 1,1'-Carbonyldiimidazol (6,5 g, 40 mmol) und 2-(4-Morpholinyl)-1-ethanol (5,0 g, 38,1 mmol) in DCM (200 ml) wurde 22 h bei RT gerührt. Ether (400 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wurde dann mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, wodurch man 6,0 g (70%) der Titelverbindung erhielt.

Darstellung L

1H-Imidazol-1-carbonsäure-2-(4-pyridinyl)ethylester

[0154] Die Titelverbindung wurde gemäß der in Darstellung K oben beschriebenen Vorschrift in 100% Ausbeute dargestellt, wobei 2-(4-Pyridinyl)-1-ethanol anstelle von 2-(4-Morpholinyl)-1-ethanol verwendet wurde.

Darstellung M

N-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]-1H-imidazol-1-carbonsäureamid

[0155] Die Titelverbindung wurde gemäß der in Darstellung K oben beschriebenen Vorschrift in 40% Ausbeute dargestellt, wobei 2-(2-Methoxyethoxy)ethylamin anstelle von 2-(4-Morpholinyl)-1-ethanol verwendet wurde.

Darstellung N

1H-Imidazol-1-carbonsäure-2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethylester

(i) 1-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon

[0156] Eine Lösung von 2-(1-Piperazinyl)-1-ethanol (6,5 g, 0,05 mol) in DCM (5 ml) wurde tropfenweise mit Essigsäureanhydrid (5,1 g, 0,05 mol) versetzt. Während der Zugabe stieg die Reaktionstemperatur von 22 auf

60°C. Die Reaktionsmischung wurde mehrmals mit Toluol eingedampft, wodurch man 5,6 g (65%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(ii) 1H-Imidazol-1-carbonsäure-2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethylester

[0157] Eine Lösung von 1,1'-Carbonyldiimidazol (5 g, 31 mmol) in DCM (200 ml) wurde mit einer Lösung von 1-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon (siehe Schritt (i) oben; 5 g, 29 mmol) in DCM (50 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man 7,4 g (96%) der Titelverbindung erhielt.

Darstellung O

1-[4-(3-Brompropyl)-1-piperazinyl]-1-ethanon

[0158] Eine Mischung aus 1-(1-Piperazinyl)-1-ethanon (6,7 g, 0,052 mol), Dibrompropan (330 ml, Überschuß) und K_2CO_3 (10,2 g, 0,079 mol) wurde 4 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit 4 × 100 ml Wasser gewaschen, und die organische Phase (verdünnt mit DCM) wurde mit wäßriger Bromwasserstoffsäure (7 ml 62%iger HBr gelöst in 150 ml Wasser) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit Ether extrahiert, mit 13 ml 10 M NaOH neutralisiert (auf einen pH-Wert von 7) und dann mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man 4,1 g (32%) der Titelverbindung erhielt.

Darstellung P

4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(ethylsulfonyl)propylester

(i) 3-(Ethylsulfonyl)-1-propanol

[0159] Eine Lösung von 3-(Ethylthio)-1-propanol (13 g, 0,11 mol) in Essigsäure (40 ml) wurde tropfenweise mit H_2O_2 (30% in Wasser, 12,2 g, 0,11 mol) versetzt. Die Mischung wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Eine NMR-Analyse zeigte, daß der so erhaltene Rückstand zu 40% aus dem gewünschten Produkt und zu 60% aus dem entsprechenden O-Acetat bestand. Das Acetat wurde hydrolysiert, indem man die Reaktionsmischung in 200 ml Methanol löste und mit 3 g NaOH (gelöst in einer kleinen Menge Wasser) löste. Diese Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in DCM gelöst, und unlösliches Material wurde abfiltriert. Das DCM wurde abgedampft, wodurch man 13,4 g (88%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(ii) 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(ethylsulfonyl)propylester

[0160] Eine Mischung aus 3-(Ethylsulfonyl)-1-propanol (siehe Schritt (i) oben; 13,4 g, 88 mmol) und p-Toluol-sulfonylchlorid (16,8 g, 88 mmol) in DCM (150 ml) wurde tropfenweise mit TEA (13,4 g, 132 mmol) versetzt. Die so erhaltene Mischung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend mit wäßriger Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde aus Ether, der eine kleine Menge DCM enthielt, kristallisiert, wodurch man 17,9 g (66%) der Titelverbindung erhielt.

Synthese von Verbindungen der Formel I

Beispiel 1

[0161] Allgemeine Beschreibung der Darstellung der Verbindungen in Beispiel 2 unten: Eines der Produkte der Darstellungen B bis H oben (0,25 mmol) wurde in $CHCl_3$ (0,5 ml) gelöst. Das entsprechende, in CH_3CN (2 ml) gelöste Elektrophil (0,25 mmol) wurde zugesetzt, gefolgt von K_2CO_3 oder Triethylamin (0,375 mmol) (diese Basen sind nicht erforderlich, wenn es sich bei dem Elektrophil um ein Isocyanat handelt).

[0162] Die Reaktionsmischungen wurden 2 bis 5 Tage lang bei zwischen RT und 50°C gerührt. Die Reaktionen wurden durch LC-MS kontrolliert. Nach Ende der Umsetzungen wurden die Reaktionsmischungen filtriert, die Lösungsmittel wurden abgedampft und die Rückstände wurden dann in MeCN oder CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst. Die so erhaltenen Lösungen wurden zu Festphasenionenaustauscher-Extraktionsstopfen (2 g CBA) gegeben. Die

Stopfen wurden dann mit DCM:MeCN (4:1, Fraktion 1) und anschließend mit DCM:MeOH:TEA (8,1:1, 4 × 2 ml) eluiert. Die Fraktionen wurden eingedampft. Die produktthaltige(n) Fraktion(en) wurde(n) dann durch HPLC- und MS-Analyse identifiziert.

Beispiel 2

[0163] Die folgenden Verbindungen wurden aus geeigneten Zwischenprodukten (wie z.B. den oben beschriebenen) gemäß oder analog hier beschriebenen Methoden (beispielsweise der oben beschriebenen Vorschrift) und/oder durch chemische Standardverfahren in flüssiger Phase dargestellt (die Massenspektren der Verbindungen sind, falls sie aufgenommen wurden, in Klammern angeführt):

- 5-[3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (m/z=388);
 5-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (m/z=342);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (m/z=388);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (m/z=371);
 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (m/z=358);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-ethylhexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=359);
 4-[(2R)-3-[5-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl]oxy)benzotrionil (m/z=452);
 4-[(3-[5-(Butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl]amino)benzotrionil (m/z=391);
 4-[(3-[5-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl]amino)benzotrionil (m/z=369);
 4-[(3-[5-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl]amino)benzotrionil (m/z=435);
 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carboxamid (m/z=329);
 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=493);
 4-[2-[5-(Butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy]-benzotrionil (m/z=378);
 4-[4-[5-(Butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-1-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]benzotrionil (m/z=542);
 4-[2-[5-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy]benzotrionil (m/z=356);
 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]butyl]benzotrionil (m/z=520);
 4-[2-[5-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy]benzotrionil (m/z=422);
 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-4-[5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]butyl]benzotrionil (m/z=586);
 4-[(2S)-3-[5-(Butylsulfonyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl]oxy)benzotrionil;
 4-[(2S)-3-[5-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl]oxy)benzotrionil (m/z=386);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=342);
 5-[4-(4-Cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (m/z=522);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester (m/z=420);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 N-[(5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]carbonyl]-4-methylbenzolsulfonamid;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(4-methoxyphenyl)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-[4-[(trifluormethyl)-thio]phenyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=507);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(cyclopropylmethyl)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=385);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-

amid;

5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-(3,4-difluorphenyl)-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=443);

N-Butyl-5-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=387);

5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-{4-[(trifluormethyl)thio]phenyl}-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=490);

5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=490);

5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=356);

5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-(3,4-difluorphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=426);

N-Butyl-5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

N-{5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl}carbonyl}-4-methylbenzolsulfonamid;

5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=407);

5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-{4-[(trifluormethyl)thio]phenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=477);

5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=355);

5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=343);

5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-(3,4-difluorphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=413);

N-Butyl-5-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=357);

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

N-{5-[3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl}carbonyl}-4-methylbenzolsulfonamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-{4-[(trifluormethyl)thio]phenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=539);

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=417);

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-(3,4-difluorphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=475);

N-Butyl-5-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=419);

5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=358);

5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;

N-{5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-yl}carbonyl}-4-methylbenzolsulfonamid;

5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-car-

bonsäureamid (m/z=436);
 5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-{4-[(trifluormethyl)thio]-phenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=506);
 5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=384);
 5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-isopropylhexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=372);
 5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-(3,4-difluorphenyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=442);
 5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]-N-butylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=386);
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]-N-ethylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]-N-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 N-{[5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]carbonyl}-4-methylbenzolsulfonamid;
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]-N-(4-methoxyphenyl)hexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=432);
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]-N-{4-[(trifluormethyl)thio]phenyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=502);
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]-N-tetrahydro-2H-pyran-2-ylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=410);
 N-(Cyclopropylmethyl)-5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=380);
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]-N-isopropylhexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=368);
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]-N-(3,4-difluorphenyl)hexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 N-Butyl-5-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=382);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureethylester (m/z=360);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-hydroxy-1,1-dimethylethylester (m/z=404);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-1-cyano-1-methylethylester;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäurebut-2-inylester (m/z=384);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-methoxyethylester;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-3-(methylsulfonyl)propylester;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-morpholin-4-ylethylester;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-pyridin-4-ylethylester (m/z=437);
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-(4-acetyl)perazin-1-yl)ethylester;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureethylester (m/z 343);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-hydroxy-1,1-dimethylethylester (m/z=387);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-1-cyano-1-methylethylester (m/z=382);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-2(1H)-carbonsäurebut-2-inylester (m/z=367);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-methoxyethylester (m/z=373);
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-3-(methylsulfonyl)propylester;
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-morpholin-4-ylethyl-

ester;

- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-pyridin-4-ylethylester (m/z=420);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethylester;
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureethylester (m/z=330);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-hydroxy-1,1-dimethylethylester (m/z=374);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-1-cyano-1-methylethylester (m/z=369);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäurebut-2-inylester (m/z=354);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-methoxyethylester (m/z=359);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo-[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-3-(methylsulfonyl)propylester (m/z=422);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-morpholin-4-ylethylester (m/z=415);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-pyridin-4-ylethylester (m/z=407);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethylester (m/z=456);
- 5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=403);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureethylester (m/z=392);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-hydroxy-1,1-dimethylethylester (m/z=436);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-1-cyano-1-methylethylester (m/z=431);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäurebut-2-inylester (m/z=416);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-methoxyethylester (m/z=422);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-3-(methylsulfonyl)propylester (m/z=484);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-morpholin-4-ylethylester (m/z=477);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-pyridin-4-ylethylester (m/z=469);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethylester (m/z=518);
- 5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid (m/z=465);
- 4-({(2S)-3-[5-(Cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl}oxy)benzonnitril (m/z=342);
- 4-({(2S)-3-[5-[3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl}oxy)benzonnitril (m/z=456);
- 2-[5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-isopropylacetamid (m/z=387);
- 4-({(2S)-3-[5-[3-(Ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-hydroxypropyl}oxy)benzonnitril (m/z=422);
- 4-({(2S)-2-Hydroxy-3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}oxy)benzonnitril (m/z=390);
- 4-({3-[5-(Cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-propyl}amino)benzonnitril (m/z=325);
- 4-({3-[5-[3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}amino)benzonnitril (m/z=439);
- 2-[5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-isopropylacetamid (m/z=370);

4-({3-[5-[3-(Ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}amino)benzonnitril (m/z=404 (M-1));
 4-({3-[5-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}amino)benzonnitril (m/z=373);
 4-{2-[5-[3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonnitril (m/z=426);
 2-[5-[2-(4-Cyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-isopropylacetamid (m/z=357);
 4-{2-[5-[3-(Ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-ethoxy}benzonnitril (m/z=392);
 4-{2-[5-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}benzonnitril (m/z=360);
 4-{2-[5-(4-Fluorbenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}-benzonnitril (m/z=366);
 4-({3-[5-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}sulfonyl)benzonnitril (m/z=418);
 4-({3-[5-(Cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-propyl}sulfonyl)benzonnitril (m/z=375);
 4-({3-[5-[3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}sulfonyl)benzonnitril (m/z=488);
 2-[5-{3-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-isopropylacetamid (m/z=419);
 4-({3-[5-[3-(Ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-propyl}sulfonyl)benzonnitril (m/z=454);
 4-({3-[5-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}sulfonyl)benzonnitril (m/z=422);
 4-({3-[5-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}sulfonyl)benzonnitril (m/z=468);
 4-({(2S)-2-Amino-3-[5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}oxy)benzonnitril (m/z=385);
 4-({(2S)-2-Amino-3-[5-(cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}oxy)benzonnitril (m/z=341);
 4-({(2S)-3-[5-[3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-2-aminopropyl}oxy)benzonnitril (m/z=455);
 2-[5-[(2S)-2-Amino-3-(4-cyanophenoxy)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-isopropylacetamid (m/z=386);
 4-({(2S)-2-Amino-3-[5-[3-(ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}oxy)benzonnitril (m/z=421);
 4-({(2S)-2-Amino-3-[5-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}oxy)benzonnitril (m/z=389);
 4-({(2S)-2-Amino-3-[5-(4-fluorbenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]propyl}oxy)benzonnitril (m/z=395);
 4-{2-[5-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}isophthalsäuredinitril (m/z=381);
 4-{2-[5-(Cyclopropylmethyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-ethoxy}isophthalsäuredinitril (m/z=337);
 4-{2-[5-[3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}isophthalsäuredinitril (m/z=451);
 2-[5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-N-isopropylacetamid (m/z=382);
 4-{2-[5-[3-(Ethylsulfonyl)propyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]-ethoxy}isophthalsäuredinitril (m/z=417);
 4-{2-[5-[2-(2-Methoxyethoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}isophthalsäuredinitril (m/z=385);
 4-{2-[5-(4-Fluorbenzyl)hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}-isophthalsäuredinitril (m/z=391);
 4-{2-[5-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl]ethoxy}isophthalsäuredinitril (m/z=431);
 5-[2-(2,4-Dicyanophenoxy)ethyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-tert.-butylester;
 5-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäure-3,3-dimethyl-2-oxobutylester;
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 5-{3-[(4-Cyanophenyl)amino]propyl}-N-propylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid;
 N-Allyl-5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid; und
 N-(tert.-Butyl)-5-{3-[(4-cyanophenyl)amino]propyl}hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-carbonsäureamid.

Beispiel 3

[0164] Die Verbindungen der obigen Beispiele wurden in Test A oben getestet, wobei gefunden wurde, daß alle D_{10} -Werte von wenigstens 5,5 aufwiesen.

Beispiel 4

[0165] Die Verbindungen der obigen Beispiele wurden in Test B oben getestet, wobei gefunden wurde, daß alle pIC50-Werte von wenigstens 4,5 aufwiesen.

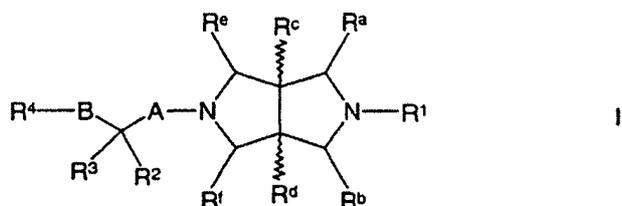
Abkürzungen

Ac	= Acetyl
API	= Ionisierung bei Normaldruck (in bezug auf MS)
aq.	= wäßrig
br	= breit (in bezug auf NMR)
Bt	= Benzotriazol
t-BuOH	= tert.-Butanol
Cl	= chemische Ionisierung (in bezug auf MS)
mCPBA	= meta-Chlorperoxybenzoesäure
d	= Dublett (in bezug auf NMR)
DBU	= Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen
DCM	= Dichlormethan
dd	= Dublett von Dubletts (in bezug auf NMR)
DMAP	= 4-Dimethylaminopyridin
DMF	= N,N-Dimethylformamid
DMSO	= Dimethylsulfoxid
EDC	= 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid
Et	= Ethyl
EtOAc	= Essigsäureethylester
Äq.	= Äquivalente
ES	= Elektrospray (in bezug auf MS)
FAB	= Fast Atom Bombardement (in bezug auf MS)
h	= Stunde(n)
HCl	= Salzsäure
HEPES	= 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure
HPLC	= Hochleistungsflüssigchromatographie
IMS	= vergällter Alkohol
IPA	= Isopropylalkohol (2-Propanol)
m	= Multiplett (in bezug auf NMR)
Me	= Methyl
MeCN	= Acetonitril
MeOH	= Methanol
min.	= Minute(n)
Schmp.	= Schmelzpunkt
MS	= Massenspektroskopie
NADPH	= Nicotinamid-Adenindinukleotidphosphat, reduzierte Form
OAc	= Acetat
Pd/C	= Palladium-auf-Aktivkohle
q	= Quartett (in bezug auf NMR)
RT	= Raumtemperatur
s	= Singlett (in bezug auf NMR)
t	= Triplet (in bezug auf NMR)
TEA	= Triethylamin
THF	= Tetrahydrofuran
DC	= Dünnschichtchromatographie

[0166] Die Präfixe n, s, i, t und tert haben ihre üblichen Bedeutungen: normal, iso, sekundär und tertiär.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



in welcher

die wellenförmigen Linien für eine gegebenenfalls vorhandene relative cis- oder trans-Stereochemie stehen; R¹ für C₁₋₁₂-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} und -S(O)₂R⁹), Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)NR⁶R^{5d} oder -S(O)₂R⁹ steht;

R^{5a} bis R^{5d} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, Het³ und -NHC(O)R¹⁰), Aryl oder Het⁴ stehen oder R^{5d} zusammen mit R⁶ für C₃₋₆-Alkylen steht (wobei die Alkylengruppe gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist);

R¹⁰ für H, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano, Aryl, -NHC(O)R¹¹) oder Aryl steht;

R¹¹ für H, C₁₋₄-Alkyl oder Aryl steht;

R⁶ für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl), Aryl, -C(O)R^{12a}, -C(O)OR^{12b} oder -C(O)N(H)R^{12c} steht;

R^{12a}, R^{12b} und R^{12c} für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl steht oder R^{12a} und R^{12c} für H stehen; X für O oder S steht;

R⁷ jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für Aryl oder C₁₋₁₂-Alkyl steht (wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro, Aryl, C₁₋₆-Alkoxy, -SO₂R^{13a}, -C(O)R^{13b} und Het⁵ substituiert und/oder terminiert ist);

R^{13a} und R^{13b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl oder Aryl stehen;

R⁸ jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy (wobei die beiden letztgenannten Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkyl und C₁₋₄-Alkoxy substituiert und/oder terminiert sind), -D-Aryl, -D-Aryloxy, -D-Het⁶, -D-N(H)C(O)R^{14a}, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)R^{14b}, -D-C(O)OR^{15b}, -D-C(O)N(R^{14c})R^{14d} steht, oder R⁸ zusammen mit R^{5d} für C₃₋₆-Alkylen steht (wobei die Alkylengruppe gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist);

R^{14a} bis R^{14d} unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl stehen oder R^{14c} und R^{14d} zusammen für C₃₋₆-Alkylen stehen;

R^{15a} und R^{15b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl) oder Aryl stehen;

D für eine direkte Bindung oder C₁₋₆-Alkylen steht;

R⁹ jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, Nitro und Aryl), Aryl oder Het⁷ steht;

R² für H, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, -E-OR¹⁶ oder -E-N(R¹⁷)R¹⁸ steht oder zusammen mit R³ für =O steht;

R³ für H oder C₁₋₆-Alkyl steht oder zusammen mit R² für =O steht;

R¹⁶ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}-C(O)OR^{19b} oder -C(O)N(R^{20a})R^{20b} steht;

R¹⁷ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a}-C(O)OR^{19b}, -S(O)₂R^{19c}, -[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} oder -C(NH)NH₂ steht;

R¹⁸ für H, C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl oder -C(O)R^{19d} steht;

R^{19a} bis R^{19d} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Aryl und Het⁹), Aryl oder Het¹⁰ stehen oder R^{19a} und R^{19d} unabhängig voneinander für H stehen;

R^{20a} und R^{20b} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Aryl und Het¹¹), Aryl oder Het¹² stehen oder zusammen für C₃₋₆-Alkylen stehen, das gegebenenfalls durch ein O-Atom unterbrochen ist;

E jedesmal, wenn der Rest hier verwendet wird, für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht;

p für 1 oder 2 steht;

A für -G-, -J-N(R²¹)- oder -J-O- (wobei in den beiden letztgenannten Gruppen N(R²¹)- oder O- an das Kohlen-

stoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

B für -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n- oder -Z-O- steht (wobei in den beiden letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

G für eine direkte Bindung oder C₁₋₆-Alkylen steht;

J für C₂₋₆-Alkylen steht;

Z für eine direkte Bindung oder C₁₋₄-Alkylen steht;

R²¹ und R²² unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

R⁴ für Aryl oder Het¹³ steht, wobei diese beiden Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} und (nur im Fall von Het¹³) Oxo substituiert sind;

Het¹³ für eine vier- bis zwölfgliedrige heterocyclische Gruppe steht, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthält;

Het¹ bis Het¹² jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für vier- bis zwölfgliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei die heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten einschließlich =O, -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert sind;

R^{23a} bis R^{23d} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl stehen;

R^{24a} bis R^{24p} jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

n jedesmal für 0, 1 oder 2 steht; und

R^a bis R^f unabhängig voneinander für H oder C₁₋₄-Alkyl stehen;

wobei die Aryl- und Aryloxygruppen jeweils, wenn nicht anders angegeben, gegebenenfalls substituiert sind; und deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate;

und deren quaternäre C₁-C₄-Alkylammoniumsalze;

und deren Tautomere;

und deren Stereoisomere;

und deren N-Oxide, mit der Maßgabe, daß, wenn ein N-Oxyd vorhanden ist:

a) keine Het-(Het¹-Het¹³-) Gruppe ein nichtoxidiertes S-Atom enthält; und/oder

b) n nicht für 0 steht, wenn B für -Z-S(O)_n- steht;

mit der Maßgabe, daß:

(c) wenn R³ für H oder C₁₋₄-Alkyl steht; und

A für -J-N(R²¹)- oder -J-O- steht;

B nicht für -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- oder -N(R²²)-Z steht (wobei in der letztgenannten Gruppe -N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

(d) wenn R² für -E-OR¹⁶ oder -E-N(R¹⁷)R¹⁸ steht, wobei E für eine direkte Bindung steht:

(iii) A nicht für eine direkte Bindung, -J-N(R²¹)- oder -J-O- steht; und

(iv) B nicht für -N(R²²)-, -S(O)_n-, -O- oder -N(R²²)-Z- steht (wobei in der letztgenannten Gruppe -N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt);

(e) Het¹ und Het¹³ nicht für 9-gliedrige Heterocyclen stehen, die einen kondensierten Benzol- oder Pyridinring enthalten; und

(f) es sich bei den Verbindungen nicht um:

3,7-bis(1-Phenylethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan;

2-(4-(7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-3-yl)butyl)-1,2-benzisothiazol-3-on-1,1-dioxid;

3-Methyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan;

3-Cyclohexyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan; 3-(Thiazol-2-yl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan;

3-(2-Pyrimidyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan; oder

3-(5,5-Dimethoxy)pentyl-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan handelt .

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei es sich, in der Verbindung der Formel I, bei den gegebenenfalls vorhandenen Substituenten an Aryl- und Aryloxygruppen um ein oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₆-Alkoxy, Het¹, Aryl (wobei die Arylgruppe nicht durch irgendwelche weiteren Arylgruppen substituiert sein darf), -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} handelt, wobei Het¹, R^{23a} bis R^{23d}, R^{24a} bis R^{24p} und n in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei die wellenförmigen Linien für die relative cis-Stereochemie stehen.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R¹ für C₁₋₈-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus Halogen, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ und -S(O)₂-C₁₋₆-Alkyl), Het², -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ oder -S(O)₂R⁹ steht.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^{5a} und R^{5b} jedesmal, wenn sie vorkommen, unabhängig voneinander für H, C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, C₁₋₄-Alkoxy und Halogen), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Het⁴ stehen.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^{5a} jedesmal, wenn der Rest vorkommt, für C₁₋₈-Alkyl steht (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, C₁₋₄-Alkoxy, -SO₂R^{13a}, C(O)R^{13b} und Het⁵ substituiert und/oder terminiert ist).
7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei R^{13a} und R^{13b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl stehen.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei der Rest jedesmal, wenn er vorkommt, für C₁₋₈-Alkyl (wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus -OH, Halogen, Cyano und C₁₋₄-Alkoxy substituiert und/oder terminiert ist), -D-(gegebenenfalls substituiertes Phenyl), -D-Het⁶, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)-C₁₋₆-Alkyl oder -D-C(O)OR^{15b} steht.
9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei R^{15a} und R^{15b} unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano und gegebenenfalls substituiertem Phenyl) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei D für eine direkte Bindung oder C₁₋₃-Alkylen steht.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R⁹ jedesmal, wenn der Rest vorkommt, für C₁₋₅-Alkyl (gegebenenfalls substituiert und/oder terminiert durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Cyano und gegebenenfalls substituiertem Phenyl) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei R² für H, C₁₋₂-Alkyl, -OR¹⁶ oder -N(H)R¹⁷ steht oder zusammen mit R³ für =O steht.
13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei R³ für H oder C₁₋₂-Alkyl steht oder zusammen mit R² für =O steht.
14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei R¹⁶ für H, C₁₋₄-Alkyl, -E- (gegebenenfalls substituiertes Phenyl), -C(O)R^{19a} oder -C(O)N(H)R^{20a} steht.
15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei R¹⁷ für H, C₁₋₄-Alkyl, -E- (gegebenenfalls substituiertes Phenyl), -C(O)R^{19a} oder -C(O)OR^{19b} steht.
16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei R^{19a} und R^{19b} jedesmal, wenn sie vorkommen, unabhängig voneinander für C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Het¹⁰ stehen.
17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei R^{20a} für H oder C₁₋₄-Alkyl steht.
18. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei E jedesmal, wenn der Rest vorkommt, für eine direkte Bindung oder C₁₋₂-Alkylen steht.
19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei A für -G- steht.
20. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei B für -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)_n- oder -Z-O- steht

(wobei in den drei letztgenannten Gruppen Z an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt).

21. Verbindungen nach Anspruch 19, wobei G für eine direkte Bindung oder C₁₋₅-Alkylen steht.

22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei Z für eine direkte Bindung oder C₁₋₃-Alkylen steht.

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei R⁴ für Phenyl oder Het¹³ steht, wobei diese beiden Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₄-Alkoxy, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h}, -N(H)C(O)N(H)R^{24j}, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} substituiert sind.

24. Verbindungen nach Anspruch 23, wobei Het¹³ für eine fünf- bis zehngliedrige heterocyclische Gruppe steht, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthält.

25. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 24, wobei Het¹ bis Het¹² jedesmal, wenn sie hier verwendet werden, unabhängig voneinander für fünf- bis zehngliedrige heterocyclische Gruppen stehen, die ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und/oder Schwefel enthalten, wobei die heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten einschließlich =O, -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, -NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h} und -S(O)_nR^{23c} substituiert sind.

26. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 25, wobei R^a bis R^f unabhängig voneinander für H oder C₁₋₂-Alkyl stehen.

27. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 26, wobei es sich bei den an Phenylgruppen gegebenenfalls vorhandenen Substituenten um eine oder mehrere Gruppen ausgewählt aus -OH, Cyano, Halogen, Nitro, C₁₋₄-Alkyl (gegebenenfalls terminiert durch -N(H)C(O)OR^{23a}), C₁₋₄-Alkoxy, -NH₂, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h}, -N(H)C(O)N(H)R^{24j}, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c} und -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} handelt.

28. Verbindungen nach Anspruch 27, wobei R^{23a} bis R^{23c}, R^{24c}, R^{24d}, R^{24e}, R^{24h}, R^{24j}, R²⁴ⁿ und R^{24p} unabhängig voneinander für C₁₋₄-Alkyl steht.

29. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 28, wobei n für 0 oder 2 steht.

30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 29, wobei die Alkylgruppen und Alkoxygruppen, wenn nicht anders angegeben:

- (v) geradkettig oder verzweigt oder cyclisch oder teils cyclisch/teils acyclisch sein können;
- (vi) gesättigt oder ungesättigt sein können;
- (vii) durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sein können; und/oder
- (viii) durch ein oder mehrere Fluor- oder Chloratome substituiert sein können.

31. Pharmazeutische Formulierung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 30 in einer Mischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger.

32. Pharmazeutische Formulierung zur Verwendung bei der Prophylaxe oder der Behandlung einer Arrhythmie, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 30.

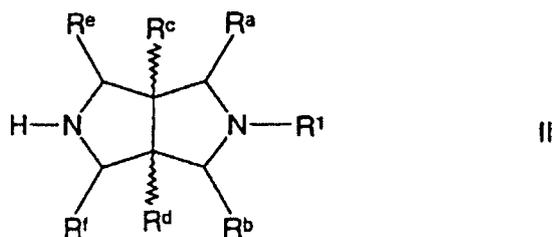
33. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 30 zur Verwendung als Arzneimittel.

34. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 30, jedoch ohne Maßgabe (d), zur Verwendung bei der Prophylaxe oder der Behandlung einer Arrhythmie.

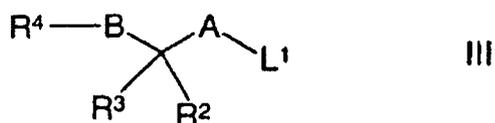
35. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 30, jedoch ohne Maßgaben (c) und (d), als Wirkstoff für die Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Prophylaxe oder der Behandlung einer Arrhythmie.

36. Verwendung nach Anspruch 35, wobei es sich bei der Arrhythmie um eine atriale oder eine ventrikuläre Arrhythmie handelt.

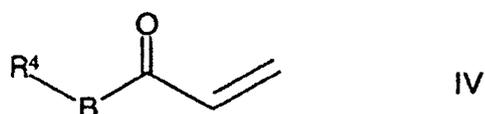
37. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, bei dem man:
 (a) eine Verbindung der Formel II



in welcher R¹ und R^a bis R^f wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel III

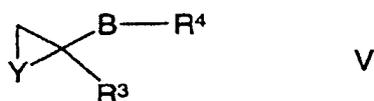


in welcher L¹ für eine Abgangsgruppe steht und R², R³, R⁴, A und B wie in Anspruch 1 definiert sind, umsetzt;
 (b) für Verbindungen der Formel I, in denen A für C₂-Alkylen steht und R² und R³ zusammen für =O stehen, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IV



in welcher R⁴ und B wie in Anspruch 1 definiert sind, umsetzt;

(c) für Verbindungen der Formel I, in denen A für CH₂ steht und R² für -OH oder -N(H)R¹⁷ steht, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel V



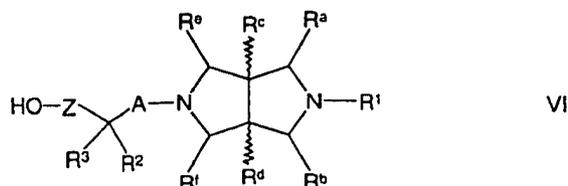
in welcher Y für O oder N(R¹⁷) und R³, R⁴, R¹⁷ und B wie in Anspruch 1 definiert sind, umsetzt;

(d) für Verbindungen der Formel I, in denen A für C_{1,6}-Alkylen steht, B für C_{1,4}-Alkylen steht und R² und R³ beide für H stehen, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R² und R³ zusammen für =O stehen, reduziert;

(e) für Verbindungen der Formel I, in denen R² und R³ beide für H stehen und (1) A für eine Einfachbindung oder -J-N(R²¹) steht und B für C_{1,4}-Alkylen steht, oder (2) A für C_{1,6}-Alkylen steht und B für N(R²²) oder -N(R²²)-Z- steht (wobei in der letztgenannten Gruppe -N(R²²) an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt), eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R² und R³ zusammen für =O stehen, reduziert;

(f) für Verbindungen der Formel I, in welchen A für C_{1,6}-Alkylen steht, B für eine direkte Bindung, C_{1,4}-Alkylen, -Z-N(R²²)-, -Z-S(O)_n- oder -Z-O- steht (wobei in den drei letztgenannten Gruppen Z für C_{1,4}-Alkylen steht), R² für OH steht und R³ für H steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R² und R³ zusammen für =O stehen, reduziert;

(g) für Verbindungen der Formel I, in welchen B für -Z-O- steht, eine Verbindung der Formel VI



in welcher R¹, R², R³, R^a bis R^f, A und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel VII



in welcher R⁴ wie in Anspruch 1 definiert ist, umsetzt;

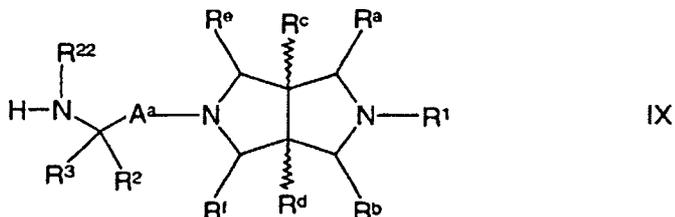
(h) für Verbindungen der Formel I, in welchen B für -Z-O- steht, eine wie oben definierte Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VIII

R⁴-L²

VIII

in welcher L² für eine Abgangsgruppe steht und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert ist, umsetzt;

(i) für Verbindungen der Formel I, in welchen A für C₁₋₆-Alkylen steht und B für -N(R²²)-Z- steht (wobei die Gruppe -N(R²²)- an das Kohlenstoffatom gebunden ist, das R² und R³ trägt), eine Verbindung der Formel IX



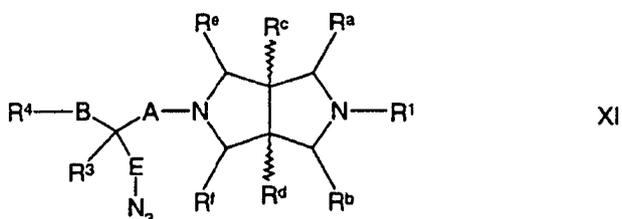
in welcher A³ für C₁₋₆-Alkylen steht und R¹, R², R³, R²² und R^a bis R^f wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel X

R⁴-Z-L²

X

in welcher L² wie oben definiert ist und R⁴ und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, umsetzt;

(j) für Verbindungen der Formel I, in denen R² für -E-NH₂ steht, eine entsprechende Verbindung der Formel XI



in welcher R¹, R³, R⁴, R^a bis R^f, A, B und E wie in Anspruch 1 definiert sind, reduziert;

(k) für Verbindungen der Formel I, in denen R² für -E-N(R¹⁸)C(O)N(H)R^{20a} steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R² für -E-N(R¹⁸) steht, mit einer Verbindung der Formel XII

R^{20a}N=C=O

XII

in welcher R^{20a} wie in Anspruch 1 definiert ist, umsetzt;

(l) für Verbindungen der Formel I, in denen R² für -E-N(H)[C(O)]₂NH₂ steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R² für -E-NH₂ steht, mit Oxalsäurediamid umsetzt;

(m) für Verbindungen der Formel I, in denen R² für -E-N(R¹⁷)R¹⁸ steht, wobei R¹⁷ und R¹⁸ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, daß R¹⁷ nicht für H steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R² für -D-N(H)R¹⁸ steht, mit einer Verbindung der Formel XIII

R^{17a}-L³

XIII

in welcher R^{17a} für wie in Anspruch 1 definiertes R¹⁷ steht, jedoch nicht für H steht, und L³ für eine Abgangsgruppe steht, umsetzt;

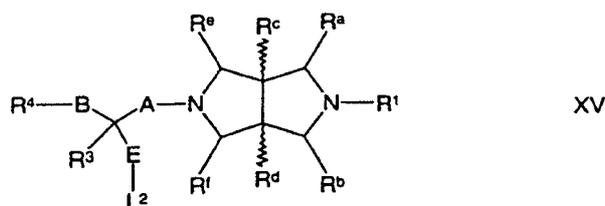
(n) für Verbindungen der Formel I, in denen R² für -E-OR¹⁶ steht, wobei R¹⁶ für C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl oder -E-Het^B steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R² für -E-OH steht, mit einer Verbindung der Formel XIV

R^{16a}OH

XIV

in welcher R^{16a} für C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl oder -E-Het^B steht, wobei Het^B wie in Anspruch 1 definiert ist, umsetzt;

(o) für Verbindungen der Formel I, in denen R² für -E-OR¹⁶ steht (wobei R¹⁶ für C₁₋₆-Alkyl, -E-Aryl oder -E-Het^B steht), eine entsprechende Verbindung der Formel XV



in welcher L^2 wie oben definiert ist und R^1, R^3, R^4, R^a bis R^f, A, B und E wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel XIV umgesetzt;

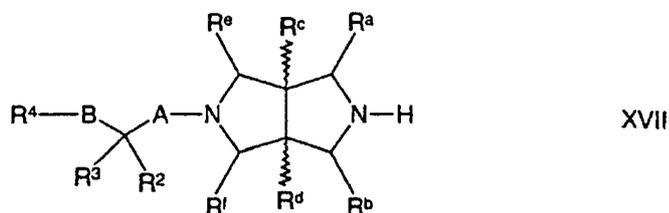
(p) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für $-E-OR^{16}$ steht, wobei R^{16} wie in Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, daß der Rest nicht für H steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für $-E-OH$ steht, mit einer Verbindung der Formel XVI



in welcher R^{16b} für wie in Anspruch 1 definiertes R^{16} steht, jedoch nicht für H steht, und L^4 für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt;

(q) für Verbindungen der Formel I, in denen R^2 für Halogen steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^2 für $-OH$ steht, mit einem Halogenierungsmittel substituiert;

(r) eine entsprechende Verbindung der Formel XVII

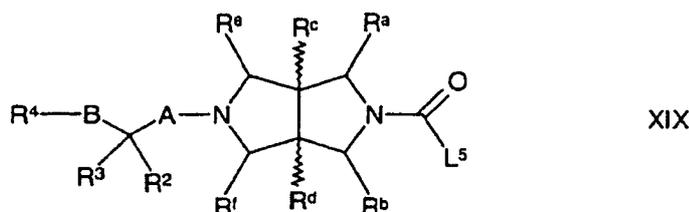


in welcher R^2, R^3, R^4, R^a bis R^f, A und B wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel XVIII



in welcher L^5 für eine Abgangsgruppe steht und R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, umgesetzt;

(s) für Verbindungen der Formel I, in welcher R^1 für $-C(O)XR^7$ oder $-C(O)N(R^8)R^{5a}$ steht, eine Verbindung der Formel XIX



in welcher R^2, R^3, R^4, R^a bis R^f, A und B wie in Anspruch 1 definiert sind, und L^5 wie oben definiert ist, mit einer Verbindung der Formel XX



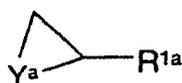
in welcher R^{26} für $-XR^7$ oder $-N(R^8)R^{5a}$ steht und R^{5a}, R^7, R^8 und X wie in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt;

(t) für Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für $-C(O)N(H)R^8$ steht, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel XVII mit einer Verbindung der Formel XXI



in welcher R^8 wie in Anspruch 1 definiert ist, umgesetzt;

(u) für Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für C_{1-12} -Alkyl steht, wobei die Alkylgruppe am C-2-Kohlenstoff (bezogen auf den Bispidin-Stickstoff) durch OH oder $N(H)R^6$ substituiert ist und gegebenenfalls anderweitig durch einen oder mehrere weitere, wie in Anspruch 1 für R^1 angegebene Substituenten substituiert ist, eine entsprechende, wie oben definierte Verbindung der Formel XVII mit einer Verbindung der Formel XXII



XXII

in welcher Y^a für O oder N (R^6) steht, R^{1a} für C_{1-10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere wie in Anspruch 1 für R^1 angegebene Substituenten, steht und R^6 wie in Anspruch 1 definiert ist, umsetzt;
 (v) für Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für $-C(O)OR^7$ steht und R^a und/oder R^b für C_{1-4} -Alkyl stehen/steht, eine entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher R^1 für $-C(O)OR^7$ steht und R^a und R^b für H stehen, mit einem oder mehreren Äquivalenten einer Verbindung der Formel XXIII

 $R^{27}-L^2$

XXIII

in welcher R^{27} für C_{1-4} -Alkyl steht und L^2 wie oben definiert ist, in Gegenwart einer Base, die dazu fähig ist, den 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octanring in der Position a zum Stickstoff, der die $-C(O)OR^7$ -Gruppe trägt, zu deprotonieren, umsetzt;

(w) für Verbindungen der Formel I, bei denen es sich um N-Oxidderivate des 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoffs handelt, den entsprechenden 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoff einer entsprechenden Verbindung der Formel I oxidiert;

(x) für Verbindungen der Formel I, bei denen es sich um quaternäre C_{1-4} -Alkylammoniumsalzderivate handelt, in denen die Alkylgruppe an einen 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoff gebunden ist, eine entsprechende Verbindung der Formel I am 3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octan-Stickstoff mit einer wie oben definierten Verbindung der Formel XXIII umsetzt;

(y) einen Substituenten an R^4 unter Anwendung von dem Fachmann gut bekannten Verfahren in einen anderen umwandelt;

(z) eine R^1 -Gruppe unter Anwendung von dem Fachmann gut bekannten Verfahren in eine anderen umwandelt; oder

(aa) ein geschütztes Derivat einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel I entschützt.

38. Verbindungen der Formel II nach Anspruch 37 und deren geschützte Derivate, mit der Maßgabe, daß, wenn R^a bis R^f alle für H stehen, R^1 nicht für:

- (i) gegebenenfalls durch Aryl oder Het^1 substituiertes C_{1-12} -Alkyl steht;
- (ii) $-C(O)$ -(gegebenenfalls substituiertes Aryl) steht; oder
- (iii) tert.-Butyloxycarbonyl steht.

39. Verbindungen der Formel VI nach Anspruch 37 und deren geschützte Derivate.

40. Verbindungen der Formel IX nach Anspruch 37 und deren geschützte Derivate.

41. Verbindungen der Formel XI nach Anspruch 37 und deren geschützte Derivate.

42. Verbindungen der Formel XV nach Anspruch 37 und deren geschützte Derivate.

43. Verbindungen der Formel XVII nach Anspruch 37 und deren geschützte Derivate, mit der Maßgabe, daß, wenn B für Z steht, R^2 für $-E-O$ -(gegebenenfalls substituiertes Aryl) steht.

44. Verbindungen der Formel XIX nach Anspruch 37 und deren geschützte Derivate.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen