Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

05-52294

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT QF

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 05-52294

54 **TITULO** Nuevos compuestos de alquino con efecto antagonico de la HCM y medicamentos que contienen estos compuestos.

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/4375, A61P 3/04

71 **SOLICITANTE** Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co KG

DOMICILIO Ingelheim, República federal Alemana

74 **APODERADO** Emilio Ferrero
CC 438 019 de Usaquén

22 **BOGOTA, D C,** 27/05/2005

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05052294 00000000 Folios: 723
Fecha (MYD): 2005-05-27 16:11:23
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 31-05-05

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: 55216 Ingelheim, República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim, República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 88 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Stephan-Georg MÜLLER,**
·Mälzerstrasse 13,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania

2. **Dirk STENKAMP**
·Talfeldstrasse 42,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

3. **Kirsten ARNDT**
·Ropachweg 22,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

4. **Gerald Juergen ROTH**
·Akazienweg 47,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

5. **Ralf Richard Hermann LOTZ**
·Schluesslerstrasse 28,
88433 Schemmerhofen,
República Federal de Alemania

6. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
·Ameisenberg 1,
88416 Ochdenhausen,
República Federal de Alemania

7. **Martin LENTER**
·Promenade 23,
89073 Ulm,
República Federal de Alemania

8. **Philipp LUSTENBERGER**
·Mälzerstrasse 8,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania

9. **Klaus RUDOLF**
·Oeschweg 11,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/011887 Fecha: 25 de octubre de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/039780 A1 Fecha: 13 de mayo de 2004

6 Título (54)

NUEVOS COMPUESTOS DE ALQUIN CON EFECTO ANTAGÓNICO DE LA HCM Y MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 213/30 A61K31/4375 //A61P3/04

8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	31 de Octubre de 2002	102 50 708.2

9 **Comprobante de pago No.:** 05 – 35.934 **Fecha:** 16 de Mayo de 2005

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 443.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(12) **Solicito la concesión de la patente,**

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISIO
CARRERA 4a. # 72-35
BOGOTA, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

13756
0569

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el mero hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternates in their turns, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on [illegible] fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn, shall end at such time

DE BOGOTÁ, HABIO CONSTAR QUE LA
QUE SE TUVO A LA VISTA
25 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March

en/in Ingelheim

por/by

Firma / Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

25 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

UR.Nr. 571/2003

5

AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de 1. Heinz-Gerd Kläs y 2. Michael Kompter es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania, que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173, y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores la citada atestan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, a company currently existing and organized under the laws of Germany, that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173, and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

(Signature-seal)

Landgericht 15 Mainz

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 269/2003
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
In Vertretung:

(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident

KOSTENRECHNUNG:
Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: EUR 20.000,00
JVKostO v.26.7.57. i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

Landgericht 15 Mainz

Landgericht 15 Mainz

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes autorizados de la mencionada firma.



Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

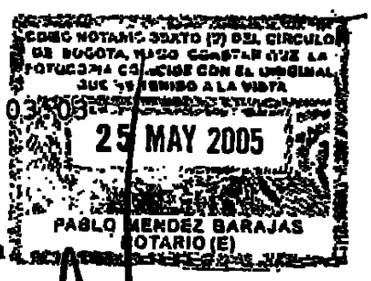
APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz 6. el 24.03.03
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 269/2003
9. Sello Tribunal Regional de Mainz
10. Firma
Fdo.: ilegible
(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Luz Arriaga de
Herber
CORRESPONDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2002

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES E...

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO ADJUNTO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 MAY 2005
PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER
AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Stephan G. MUELLER**
2. **Dirk STENKAMP**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Gerald J. ROTH**

Domiciliado(s) en

1. **Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Alemania**
2. **Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania**
3. **Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Alemania**
4. **Akazienweg 47, 88400 Biberach, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la HCM y medicamento que contienen estos compuestos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

constituida y existente de conformidad con las leyes de **Alemania**

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. **Stephan G. MUELLER**
2. **Dirk STENKAMP**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Gerald J. ROTH**

of

1. **Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Germany**
2. **Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Germany**
3. **Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Germany**
4. **Akazienweg 47, 88400 Biberach, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention: **"Novel alkyne compounds having an MCH antagonistic effect and medicaments containing these compounds"**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of **Germany**

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Stephan G. MUELLER

Dirk STENKAMP

Kirsten ARNDT

Gerald J. ROTH

© CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ____ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-374

10

Urkundenrolle I Nr. 104/2005

Notariat I Zeppelinring 56,88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Stephan G. Müller, Diplom-Chemiker, wohnhaft in Mälzerstr. 13, 88447 Warthausen, -persönlich bekannt-,

2. Herrn Dr. Dirk Stenkamp, geb. am 28.12.1969, wohnhaft in Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, -persönlich bekannt-,

3. Herrn Dr. Gerald Roth, Diplom-Chemiker, geb. am 05.08.1966, wohnhaft in Akazienweg 47, 88400 Biberach, -persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 25.02.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3. in seiner/ihrer Eigenschaft als Amtlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notariats Biberach

Bestätigt

5. in Ravensburg 6. am 2. März 2005
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 510 a - 9605
9. Siegel/Stempel Landgericht Ravensburg 10. Unterschrift
   Dr. Steinle

11

TRADUCCION OFICIAL No. 10682

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Stephan G. MUELLER
2. Dirk STENKAMP
3. Kirsten ARNDT
4. Gerald J. ROTH

domiciliado(s) en

1. Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Alemania
2. Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania
3. Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Alemania
4. Akazienweg 47, 88400 Biberach, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la HCM y medicamentos que contienen estos compuestos"

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay tres firmas ilegibles de los señores Mueller, Stenkamp y Roth.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 [illegible]

12

Protocolo notarial I Nr. 104/2005

Notaría I Zeppelingring 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Dr. Stephan G. Müller, Diplom-Químico,
   domiciliado en Mälzerstr. 13, 88447 Warthausen,
   -a quien conozco en persona-,

2. Dr. Dirk Stenkamp, nacido el 28.12.1969,
   domiciliado en Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach,
   -a quien conozco en persona-,

3. Dr. Gerald Roth, Diplom-Químico, nacido el 05.08.1966,
   domiciliado en Akazienweg 47, 88400 Biberach,
   -a quien conozco en persona-,

Biberach, 25.02.2005
Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible
Fuchsschwanz
Notario
(Hilo y oblea notarial en relieve)

(sello redondo en tinta)
Notaría – Biberach an der Riss

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

LUZ ARRIAGA U[illegible]BER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución [illegible]

13

5. en Ravensburg

6. el 2 de marzo de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a – 96/05

9. Sello

Tribunal Regional de Ravensburg

10. Firma

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 27 de abril de 2005

C. 2233

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
110501
BOGOTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITA A LAS FUNCIONES INDICADAS

"NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO"
2005 MAY -4 P 1:56
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herbe

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 04 MAY 2005

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

13

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

5. **Ralf R. H. LOTZ**
6. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
7. **Martin LENTER**
8. **Philipp LUSTENBERGER**
9. **Klaus RUDOLF**

Domiciliado(s)
en

5. **Schluesslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen, Alemania**
6. **Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Alemania**
7. **Promenade 23, 89073 Ulm, Alemania**
8. **Maelzerstr. 8, 88447 Warthausen, Alemania**
9. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la HCM y medicamentos que contienen estos compuestos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

5. **Ralf R. H. LOTZ**
6. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
7. **Martin LENTER**
8. **Philipp LUSTENBERGER**
9. **Klaus RUDOLF**

of

5. **Schluesslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen, Germany**
6. **Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Germany**
7. **Promenade 23, 89073 Ulm, Germany**
8. **Maelzerstr. 8, 88447 Warthausen, Germany**
9. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Novel alkyne compounds having an MCH antagonistic effect and medicaments containing these compounds"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma/Signature

Ralf R. LOTZ

Thorsten LEHMANN-LINTZ

Martin LENTER

Philipp LUSTENBERGER

Klaus RUDOLF

© CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ____ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS

16

Urkundenrolle I Nr. 103/2005

Notariat I Zeppelinring 56,88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Philipp Lustenberger, Chemiker, geb. am 29.01.1971, wohnhaft in Mälzerstr. 8, 88447 Warthausen, -persönlich bekannt-,

2. Herrn Dr. Klaus Rudolf, Diplom-Chemiker, geb. am 18.05.1959, wohnhaft in Öschweg 11, 88447 Warthausen, -persönlich bekannt-,

3. Herrn Dr. Ralf R.H. Lotz, Chemiker, geb. am 03.11.1967, wohnhaft in Schlüsslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen, -persönlich bekannt-,

4. Herrn Dr. Thorsten Lehmann-Lintz, Chemiker, geb. am 25.04.1965, wohnhaft in Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, -persönlich bekannt-,

5. Herrn Dr. Martin Lenter, Biochemiker, geb. am 17.10.1961, wohnhaft in Promenade 23, 89073 Ulm, -persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 25.02.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3. in seiner/ihrer Eigenschaft als öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notariats I Biberach

Bestätigt
5. in Ravensburg 6. am 2.März 2005
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 a -
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
Landgericht Ravensburg
Dr. Steinle

17
126

TRADUCCION OFICIAL No. 10681

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

5. Ralf R. H. LOTZ
6. Thorsten LEHMANN-LINTZ
7. Martin LENTER
8. Philipp LUSTENBERGER
9. Klaus RUDOLF

domiciliado(s) en

5. Schluesslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen, Alemania
6. Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Alemania
7. Promenade 23, 89073 Ulm, Alemania -
8. Maelzerstr. 8, 88447 Warthausen, Alemania
9. Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la HCM y medicamentos que contienen estos compuestos"

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay cinco firmas ilegibles de los mencionados señores.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 Minjusticia

18.

Protocolo notarial I Nr. 103/2005

Notaría I Zeppelingring 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Dr. Philipp Lustenberger, Químico, nacido el 29.01.1971, domiciliado en Mälzerstr. 8°, 88447 Warthausen, -a quien conozco en persona-,

2. Dr. Klaus Rudolf, Diplom-Químico, nacido el 18.05.1959, domiciliado en Öschweg 11, 88447 Warthausen, -a quien conozco en persona-,

3. Dr. Ralf R.H. Lotz, Químico, nacido el 03.11.1967, domiciliado en Schlüsslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen, -a quien conozco en persona-,

4. Dr. Thorsten Lehmann-Lintz, Químico, nacido el 25.04.1965, domiciliado en Ameisenberg,I, 88416 Ochsenhausen, -a quien conozco en persona-,

5. Dr. Martin Lenter, Bioquímico, nacido el 17.10.1961, domiciliado en Promenade 23, 89073 Ulm, -a quien conozco en persona-,

Biberach, 25.02.2005
Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible
Fuchsschwanz
Notario
(Hilo y oblea notarial en relieve)

(sello redondo en tinta)
Notaría – Biberach an der Riss

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

LUZ ARRIAGA DE HERSE
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.559 Minjusticia

19.

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 2 de marzo de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a –

9. Sello

Tribunal Regional de Ravensburg

10. Firma

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 27 de abril de 2005

C. 2265

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 04 MAY 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:56

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110500

COTEJO FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

ARIZONA
Department of State

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by TRISHA LYNN ANDERSON

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of TRISHA LYNN ANDERSON - Notary Public

CERTIFIED

5. at Phoenix, Arizona

6. on Tuesday, March 15, 2005

7. by the Secretary of State, State of Arizona

8. No. 132004

9. Seal / stamp

10. Signature

Janice K. Brewer
Secretary of State

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Stephan G. MUELLER**
2. **Dirk STENKAMP**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Gerald J. ROTH**

Domiciliado(s)

en

1. **Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Alemania**
2. **Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania**
3. **Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Alemania**
4. **Akazienweg 47, 88400 Biberach, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la Hch y medicamentos que contienen estos compuestos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. **Stephan G. MUELLER**
2. **Dirk STENKAMP**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Gerald J. ROTH**

of

1. **Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Germany**
2. **Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Germany**
3. **Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Germany**
4. **Akazienweg 47, 88400 Biberach, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Novel alkyne compounds having an MCH antagonistic effect and medicaments containing these compounds"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Tucson, AZ 02/24/05

Firma/Signature

Stephan G. MUELLER

Dirk STENKAMP

Kirsten ARNDT

Gerald J. ROTH

© CAVELIER ABOGADOS

22

Case 1-1406
Document 1 of 2

24

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 24th day of February

2005 __ before me, a Notary Public of

Pima County, Arizona

personally appeared Kirsten ARNDT

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

OFFICIAL SEAL
TRISHA LYNN ANDERSON
NOTARY PUBLIC - State of Arizona
PIMA COUNTY
My Comm. Expires Feb. 29, 2008

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 24.04/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español, por el cual:

1. Stephan G. MUELLER
2. Dirk STENKAMP
3. Kirsten ARNDT
4. Gerald J. ROTH

de

1. Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Alemania
2. Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania
3. Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Alemania
4. Akazienweg 47, 88400, Biberach, Alemania

inventores de la invención **"Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la HCM y medicamentos que contienen estos compuestos"**, ceden dicha invención a **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG**, sociedad domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania.

Dado y firmado en Tucson, AZ, el 02/24/05

Stephan G. MUELLER	Dirk STENKAMP
(Firmado)	
Kirsten ARNDT	Gerald J. ROTH

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Hoy 24 de febrero de 2005 ante mí, un Notario Público del Estado de Arizona, Condado de Pima, compareció personalmente **Kirsten ARNDT**, a quien doy fe de conocer y me

consta que es la persona firmante del documento que precede y tiene capacidad legal para otorgarlo.

(Firma ilegible), Notario Público

Sello: SELLO OFICIAL, TRISHA LYNN ANDERSON, NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE ARIZONA, CONDADO DE PIMA. Mi comisión expira: 20 de febrero de 2008.

ARIZONA

Departamento de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

   Este documento público

2. ha sido firmado por TRISHA LYNN ANDERSON

3. actuando en su capacidad de Notario Público

4. lleva el sello/timbre de TRISHA LYNN ANDERSON – Notario Público

CERTIFICADO

5. en Phoenix, Arizona

6. el Martes 15 de marzo de 2005

7. por el Secretario de Estado, Estado de Arizona

8. Número: 132004

9. Sello / Timbre:

Gran Sello del Estado de Arizona, 1912

10. Firma:

(Firmado)
Janice K. Brewer
Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia para su confrontación.

COLO 13736-841-061-9
WPC 13736 - ID 472
ABR 25/05

María E. Martelo
TRADUCCION No.: 240465
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

María Elvira Mantilla

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 04 MAY 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA SEXTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110498

COTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/039780 A1
   Descripción:
   Páginas 1-313 en el idioma original
   Páginas _____ en español
   Reivindicaciones: Número (s) 1-34
   Figuras: Número (s) _____
2. ☒ **Forma PCT/RO/101.** PCT Request
3. ☐ **Forma PCT/RO/106.** Invitation to Correct Defects.
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220.** Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
7. ☐ **Forma PCT/IB/304.** Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.
8. ☐ **Forma PCT/IB/306.** Notification Of The Recoding Of A Change.
   Descripción De Modificación:
   _____
9. ☒ **Forma PCT/IB/308.** Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.
10. ☒ **Forma PCT/IB/332.** Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.
11. ☒ **Forma PCT/IPEA/401.** PCT Demand
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402.** Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408.** Written Opinion.
14. ☒ **Forma PCT/IPEA/416.** Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/409.** Informe Del Examen Preliminar Internacional.
16. ☐ Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.
17. ☐ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/039780 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 213/30, 401/12, 405/06, 401/06, 213/40, 401/10, 213/38, 401/14, 213/55, 213/56, 213/61, 213/53, A61K 31/4375, A61P 3/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011887

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Oktober 2003 (25.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 708.2 31. Oktober 2002 (31.10.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: BOEHRINGER INGELHEIM [DE/DE]; Pharma GmbH & Co. KG, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MÜLLER, Stephan-Georg [DE/DE]; Mälzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). STENKAMP, Dirk [DE/DE]; Talfeldstrasse 42, 88400 Biberach (DE). ARNDT, Kirsten [DE/DE]; Ropachweg 22, 88400 Biberach (DE). ROTH, Gerald, Juergen [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). LOTZ, Ralf, Richard, Hermann [DE/DE]; Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). LENTER, Martin [DE/DE]; Promenade 23, 89073 Ulm (DE). LUSTENBERGER, Philipp [DE/DE]; Mälzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

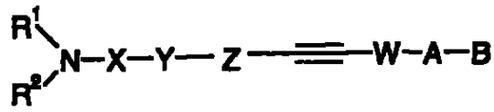
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ALKYNE COMPOUNDS HAVING AN MCH ANTAGONISTIC EFFECT AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to alkyne compounds of general formula (I), in which groups and residues A, B, W, X, Y, Z, R^1 and R^2 have the meanings as cited in Claim 1. The invention also relates to medicaments containing at least one inventive alkyne. The MCH receptor antagonistic effect renders the inventive medicaments suitable for treating metabolic disorders and/or eating disorders, in particular, obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

WO 2004/039780 A1

Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

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

Hintergrund der Erfindung

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

Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas zu

sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung zwischen normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Adipositât an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas leidend betrachtet.

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

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

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen

gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

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

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

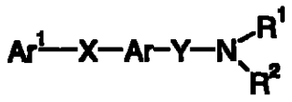
Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour.* Nature, 1996. 380(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean.* Nature, 1998. 396(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist.* Nat Med, 2002. 8(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity.* Endocrinology, 2002. 143(7): p. 2469-77.

5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(5): p. 3240-5.

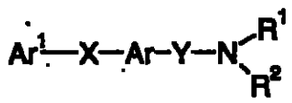
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist.* Eur J Pharmacol, 2002. 438(3): p. 129-35.

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



in der Ar^1 eine cyclische Gruppe , X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R^2 mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

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



in der Ar^1 eine cyclische Gruppe , X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

Aufgabe der Erfindung

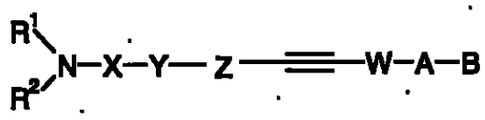
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

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

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

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



I

In der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-6}-Alkyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2-$ Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder $-NR^{13}-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter

Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-5}-Alkylen-Brücke, in der
- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -SO-, $-(SO_2)-$, $-C=N-R^{15}$, $-C=N-O-R^{15}$, -CO-, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy
- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-5}-Alkylen-Brücke, in der
- eine $-CH_2$-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, $-(SO_2)-$, -CO- oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

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

und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

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

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

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C_{1-4}-Alkylen-Brücke,

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte $-CH_2$-Gruppe durch -O- oder $-NR^5$- ersetzt sein kann, und

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6}-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

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

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

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen und

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

C_{1-8}-Alkyl, C_{1-8}-Alkenyl, C_{1-8}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein können,

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

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

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

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch eine

-CO-, -C(=CH_2)-, -(SO)- oder -(SO_2)-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C_{1-4}-alkyl)-imino-, Methylen-, (C_{1-4}-Alkyl)-methylen- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

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

R^4, R^5 unabhängig voneinander eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,

R^{10} Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkyl-amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-, Amino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkyl, Amino-C_{2-3}-alkoxy, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-3}-alkoxy, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkoxy, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-3}-alkoxy, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-carbonyl-,

R^{11} C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-O-, $R^{16}R^{17}$N-, $R^{18}R^{19}$N-CO- oder Cy-,

R^{12} eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,

R^{14} Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-, R^{15}-CO-O-, $R^{16}R^{17}$N-, $R^{18}R^{19}$N-CO-, R^{15}-O-C_{1-3}-alkyl , R^{15}-O-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-O-CO-NH-, R^{18}-SO_2-NH-, R^{15}-O-CO-NH-C_{1-3}-alkyl-, R^{18}-SO_2-NH-C_{1-3}-alkyl-, R^{15}-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-CO-O-C_{1-3}-alkyl, $R^{16}R^{17}$N-C_{1-3}-alkyl,

$R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-alkyl oder Cy-C_{1-3}-alkyl,

R^{15} H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl,

R^{16} H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl, ω-Hydroxy-C_{2-3}-alkyl, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{2-3}-alkyl, Amino-C_{2-6}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-6}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-6}-alkyl oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-6}-alkyl-,

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{2-3}-alkyl, N-(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-C_{2-3}-alkyl oder N-(C_{1-4}-Alkylsulfonyl)-N(-C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl

R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6}-Alkyl,

R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl- C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, R^{22}-C_{1-3}-alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

R^{21} C_{1-4}-Alkyl, ω-Hydroxy-C_{2-6}-alkyl, ω-C_{1-4}-Alkoxy-C_{2-6}-alkyl, ω-C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-6}-alkyl, ω-Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-6}-alkyl, ω-Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-6}-alkyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl,

R^{22} Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy, OHC-, HO-N=HC-, C_{1-4}-Alkoxy-N=HC-, C_{1-4}-Alkoxy, C_{1-4}-Alkylthio, Carboxy, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C_{3-}

$_{6}$-alkylenimino-C_{2-4}-alkyl-aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-4}-alkylamino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino, N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C_{2-3}-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^5 und R^{10} bis R^{22}, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-3}-alkyl- und Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

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

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

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

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

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Demential und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf

nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

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

Des weiteren betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5

$R^1R^2N\text{-}X\text{-}Y\text{-}C\equiv C\text{-}W\text{-}A\text{-}B$ (A.5)

wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1, R^2, X, Y, W, A und B eine der in den zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und Y Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

$HO\text{-}X\text{-}Y\text{-}Hal$ (A.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

$H\text{-}C\equiv C\text{-}W\text{-}A\text{-}B$ (A.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel A.3

HO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.3)

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

MsO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.4)

das mit einem Amin der Formel $H\text{-}NR^1R^2$ zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5

$R^1R^2N\text{-}X\text{-}Y\text{-}Z\text{-}C{\equiv}C\text{-}A\text{-}B$ (B.5)

wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R^1, R^2, X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und A speziell Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

Hal-A-B (B.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

HO-X-Y-Z-C≡C-H (B.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel B.3

HO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.3)

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,

MsO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.4)

das mit einem Amin der Formel H-NR^{1}R^2 zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

Ferner betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

R^{1}R^{2}N-X-Y-C≡C-W-A-B (C.3)

wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1, R^2, X, Y, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und Y Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1

R^{1}R^{2}N-X-Y-Hal (C.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel C.2

H-C≡C-W-A-B (C.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-A-B (D.3)

wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1, R^2, X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und A speziell Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2

Hal-A-B (D.2)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel D.1

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-H (D.1)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^5 und R^{10} bis R^{22}, die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung besitzen die Gruppen R^1, R^2, X, W, Z, B, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{20}, R^{22} folgende Bedeutungen:

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8}-Alkyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8}-Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -CO-, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

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

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-6}-Alkylen-Brücke, in der

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

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

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

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6}-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C_{1-4}-Alkylen-Brücke,

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte $-CH_2$-Gruppe durch -O- oder $-NR^5$- ersetzt sein kann, und

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke

ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6}-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkenyl, C_{1-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor und cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein können,

R^{10} Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl-, Amino, C_{1-4}-Alkyl-amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-, Amino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkyl, Amino-C_{2-3}-alkoxy, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-3}-alkoxy, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkoxy oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-3}-alkoxy,

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,

R^{14} Halogen, C_{1-6}-Alkyl, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-, R^{15}-CO-O-, $R^{16}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-CO-, R^{15}-O-C_{1-3}-alkyl , R^{15}-O-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-CO-O-C_{1-3}-alkyl, $R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-alkyl, $R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-alkyl oder Cy-C_{1-3}-alkyl,

R^{15} H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C_{1-3}-alkyl,

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{2-3}-alkyl, N-(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-C_{2-3}-alkyl oder N-(C_{1-4}-Alkylsulfonyl)-N(-C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl

R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, R^{22}-C_{1-3}-alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

R^{22} Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy, C_{1-4}-Alkoxy, C_{1-4}-Alkylthio, Carboxy, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkylamino-carbonyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-carbonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-4}-alkylamino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino, N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei R^4, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19} und Cy die zuvor angegebene Bedeutung aufweisen.

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

Bevorzugt bedeuten die Reste R^1, R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, ω-Hydroxy-C_{2-3}-alkyl, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{2-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-4}-alkyl, Carboxyl-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-4}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-4}-alkyl, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-4}-alkyl, Pyrrolidin-3-yl, N-(C_{1-4}-alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, N-(C_{1-4}-alkyl)-pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidinyl, N-(C_{1-4}-alkyl)-piperidinyl, Piperidinyl-C_{1-3}-alkyl, N-(C_{1-4}-alkyl)-piperidinyl-C_{1-3}-

alkyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C_{1-3}-alkyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-3}-alkyl- und Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R^1, R^2, ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

Bilden R^1 und R^2 eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C_{3-7}-Alkylen-Brücke, in der

- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N-Gruppe benachbarte $-CH_2$-Gruppe durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein kann und/oder
- eine $-CH_2$-Gruppe, die vorzugsweise nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N-Gruppe benachbart ist, durch -O-, -S-, -C(=N-R^{18})-, -CO-, -C(=CH_2)- oder -NR^{13}- derart ersetzt sein kann, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfachbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt.

Weiterhin bevorzugt bilden R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke, dass R^1R^2N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Piperidin-4-on, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O-C_{1-4}-alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann. Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind C_{3-7}-Cycloalkyl, Aza-C_{4-7}-cycloalkyl-, insbesondere Cyclo-C_{3-5}-alkylenimino-, sowie 1-C_{1-4}-Alkyl-aza-C_{4-7}-cycloalkyl-.

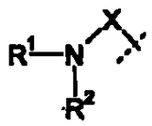
Die von R^1 und R^2 gebildete C_{2-5}-Alkylen-Brücke, in der wie angegeben -CH_2-Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7}-Cycloalkyl, Cyclo-C_{3-5}-alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

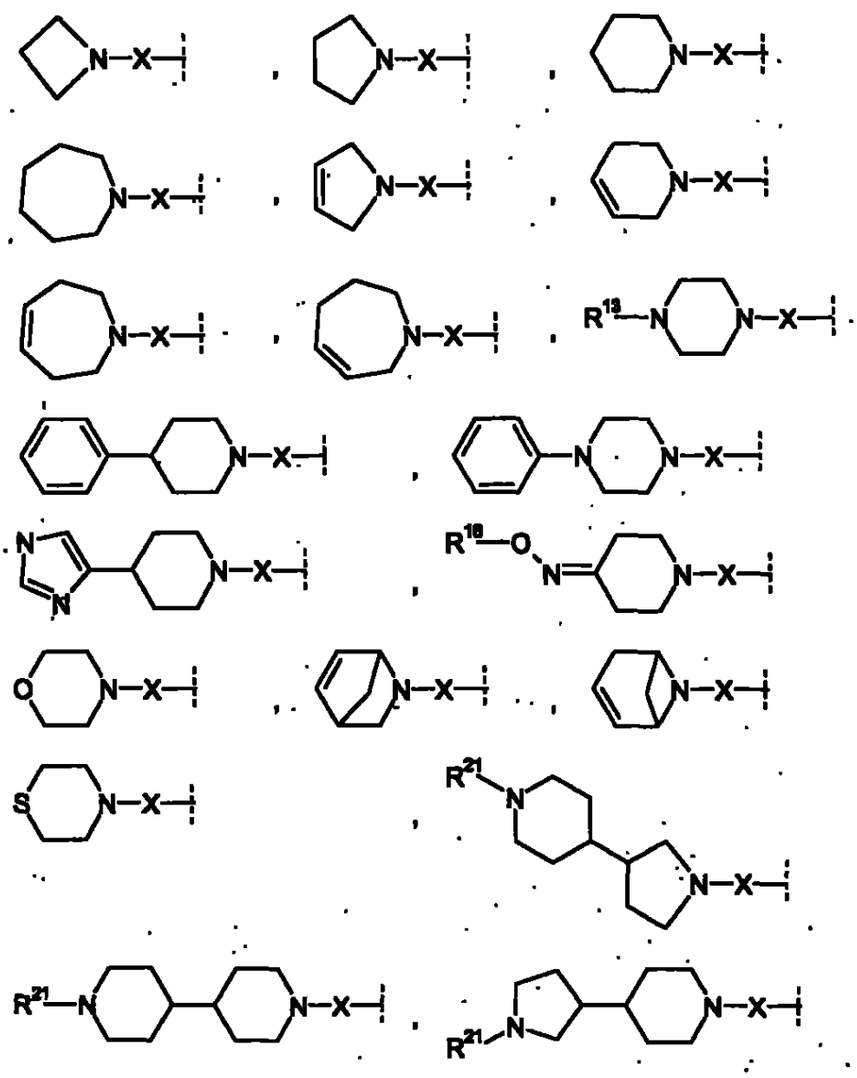
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7}-Cycloalkyl, Aza-C_{4-5}-cycloalkyl-, Oxa-C_{4-5}-cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

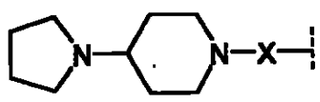
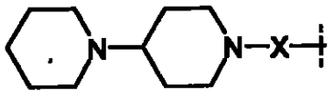
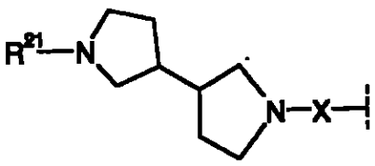
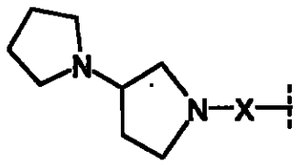
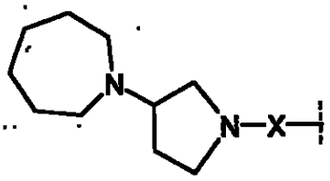
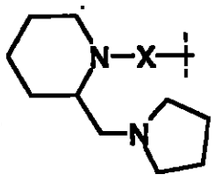
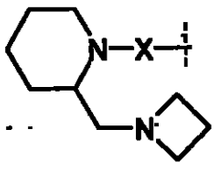
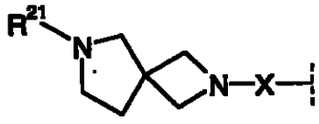
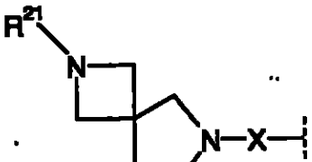
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{4-7}-Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

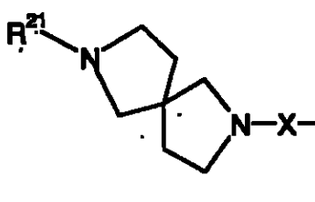
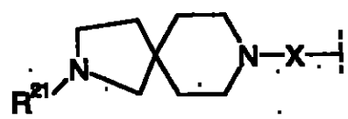
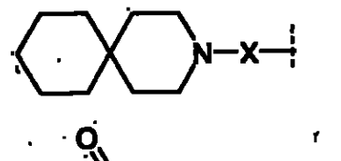
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C_{4-8}-Cycloalkyl oder Aza-C_{4-8}-cycloalkyl.

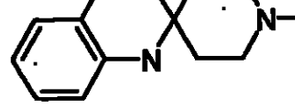
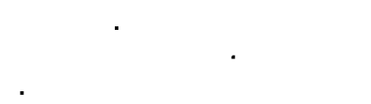
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe 

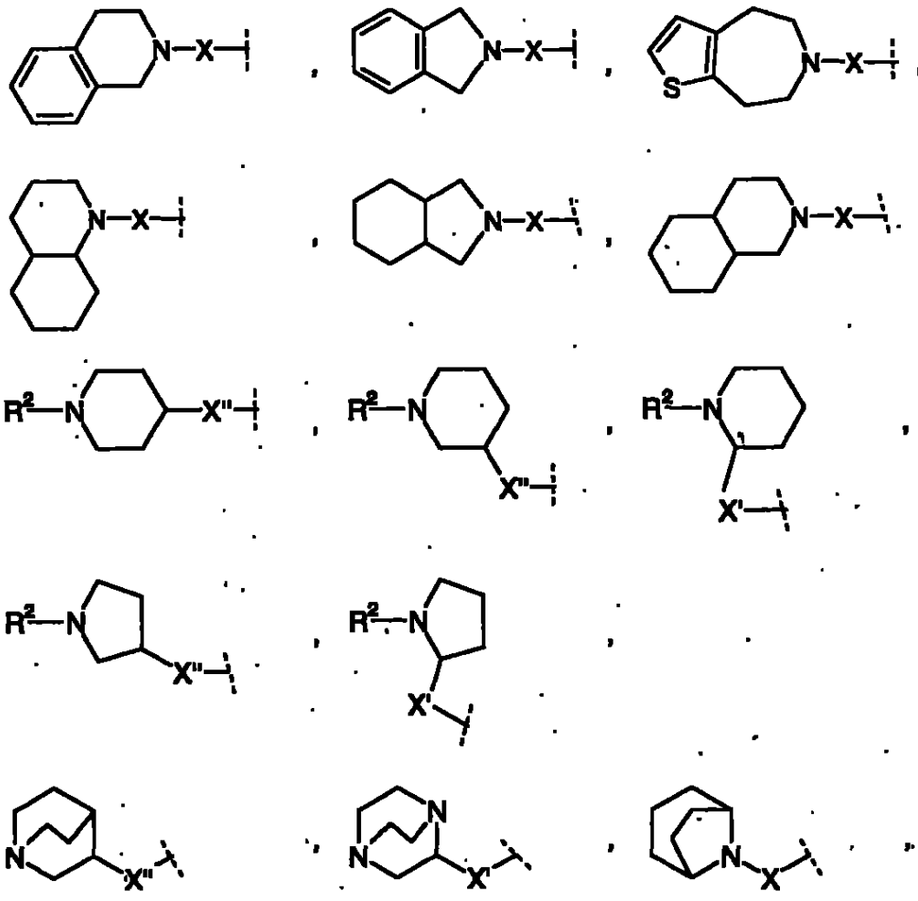
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N- gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N- gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X', X" unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C_{1-3}-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X" verbunden ist, auch -C_{1-3}-Alkylen-O-, -C_{1-3}-Alkylen-NH- oder -C_{1-3}-Alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, und

X" zusätzlich auch -O-C_{1-3}-Alkylen, -NH-C_{1-3}-Alkylen oder -N(C_{1-3}-alkyl)-C_{1-3}-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X" verbunden ist, auch -NH-, -N(C_{1-3}-alkyl)- oder -O- bedeutet,

wobei in den zuvor für X', X" genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R^{10}, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-Alkinyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl und C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X', X" unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{20}, R^{21} und X die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R^1R^2N sind folgende Definitionen des Substituenten R^{14} bevorzugt: C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkenyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy-carbonylamino-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonylamino-C_{1-3}-alkyl, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, C_{3-7}-Cycloalkyl-amino-, N-(C_{3-7}-Cycloalkyl)-N-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, N-(C_{3-7}-Cycloalkyl)-N-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-

carbonyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C_{3-7}-Cycloalkyl)-N-(C_{1-4}-alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl-amino-.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^{14} sind C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy und ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl.

Vorzugsweise bedeutet X eine Einfachbindung oder eine C_{1-4}-Alkylen-Brücke, in der

- eine $-CH_2$-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
- eine $-CH_2$-Gruppe durch -O-, -S-, -CO- oder $-NR^4$- derart ersetzt sein kann, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

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

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

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

Ist in der Gruppe X eine $-CH_2$-Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese $-CH_2$-Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X" keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X" ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR^1R^2 oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome nicht miteinander benachbart sind.

Bevorzugt bedeutet X eine Einfachbindung oder C_{1-4}-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, C_{2-4}-Alkylenoxy, C_{2-4}-Alkylen-NR^4-, C_{2-4}-Alkylen-NR^4-C_{2-4}-Alkylen-O-, 1,2- oder 1,3-Pyrrolidinylen oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Piperidinylen, wobei die Bindung der Pyrrolidinylen- und Piperidinylen-Gruppe an Y über die Imino-Gruppe erfolgt,

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

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

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

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

Besonders bevorzugt bedeutet X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch

$-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder 1,3-Pyrrolidinylen, wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist, und

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

wobei in X ein C-Atom mit R^{10}, vorzugsweise einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-Alkinyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl und C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

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

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

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

Bedeutet X eine Alkylenbrücke, so ist vorzugsweise die mit der Gruppe R^1R^2N- benachbarte $-CH_2$-Gruppe nicht durch -O-, -S-, -(SO)-, $-(SO_2)$-, -CO- oder $-NR^4$- ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet X $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$- oder $-CH_2-CH_2-CH_2$- und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch $-CH_2-CH_2-O$-, $-CH(CH_3)-CH_2-O$-, $-CH_2-CH(CH_3)-O$-, $-CH_2-CH_2-NH$-, $-CH(CH_3)-CH_2-NH$- oder $-CH_2-CH_2-N(CH_3)$-. Für den Fall, dass R^1 und/oder R^2 eine Aminfunktion aufweisen, die auch substituiert sein kann, ist eine weitere besonders bevorzugte Bedeutung von X auch eine Einfachbindung.

Gemäß einer ersten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform bedeutet Z eine Einfachbindung.

In einer zweiten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist Z eine C_{1-4}-Alkylen-Brücke, die substituiert und/ oder in der eine $-CH_2$-Gruppe wie angegeben ersetzt sein kann.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppen W und/oder Z, insbesondere der Gruppe Z, sind unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe $-CH_2$-, $-CH_2-CH_2$-, $-CH_2-CH(CH_3)$-, $-CH_2-C(CH_3)_2$-, $-CH(CH_3)-CH_2$-, $-C(CH_3)_2-CH_2$-, Cyclopropylen, $-CH_2-CH(R^{10})$- und $-CH(R^{10})-CH_2$-. Zusätzliche besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe W sind auch $-CH_2-O$- oder $-CH_2-NR^4$-. Zusätzliche besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Z sind auch $-O-CH_2$- oder $-NR^4-CH_2$-.

Gemäß einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform bedeutet W eine Einfachbindung.

Bevorzugt bedeuten W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, 1,1-Cyclopropylen oder 1,2-Cyclopropylen.

W kann zusätzlich bevorzugt auch $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-$ bedeuten.

Über die zuvor genannten Bedeutungen kann Z zusätzlich auch bevorzugt $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-NR^4-CH_2-$ oder $-NR^4-CH_2-CH_2-$ bedeuten.

In den zuvor genannten Bedeutungen der Gruppen W und Z kann ein C-Atom mit R^{10}, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4}-Alkyl-Resten substituiert sein, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung einer carbocyclischen Gruppe, insbesondere einer Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe, miteinander verbunden sein können. Ferner können jeweils ein oder mehrere C-Atome in den Gruppen W und Z ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

Für den Fall, dass die Brücke X eine Carbonylgruppe aufweist, enthalten W und Z vorzugsweise keine -O-Brücke.

R^4 besitzt in den Definitionen der Gruppen W und/oder Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Iso-Propyl.

R^{10} besitzt in den Definitionen der Gruppen W und/oder Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidinyl, Amino-ethoxy-, C_{1-4}-Alkyl-amino-ethoxy- oder Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-ethoxy-.

In den zuvor genannten Definitionen der Gruppen W und/oder Z können jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein..

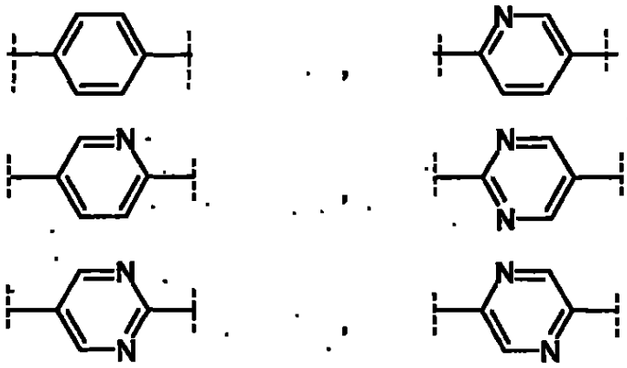
Sind in der Gruppe W und/oder Z ein oder zwei C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C_{1-3}-Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

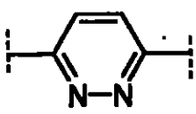
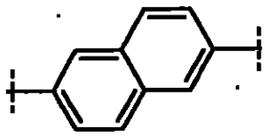
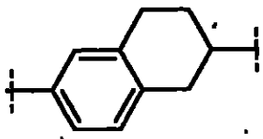
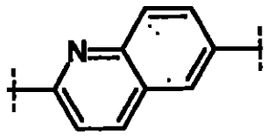
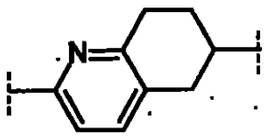
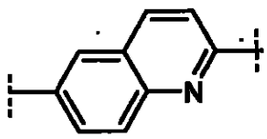
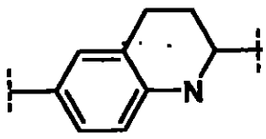
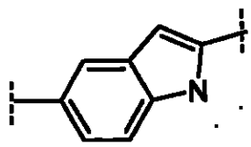
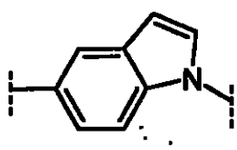
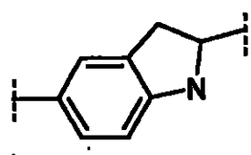
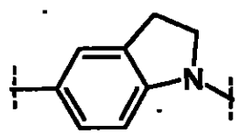
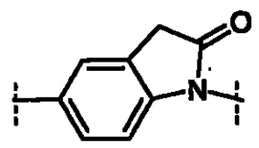
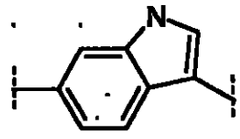
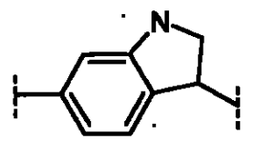
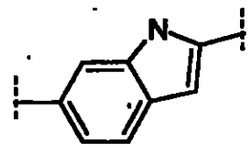
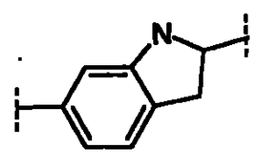
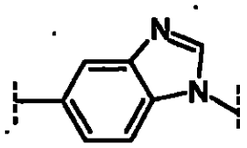
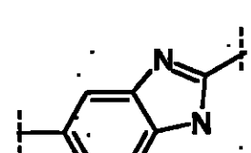
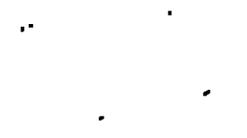
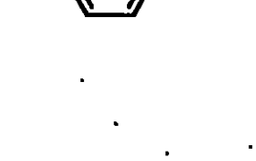
Gemäß einer Ausführungsform weisen erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I Brücken W und Z auf, wobei genau eine oder beide der Brücken W und Z eine Einfachbindung bedeuten.

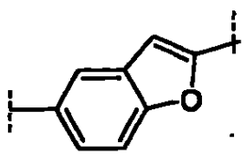
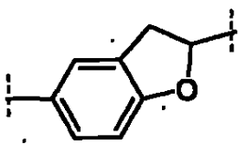
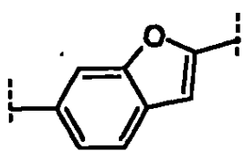
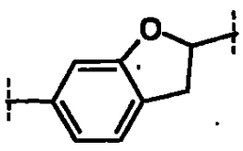
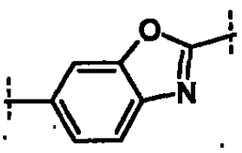
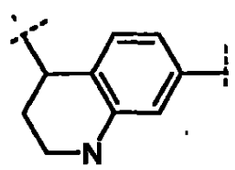
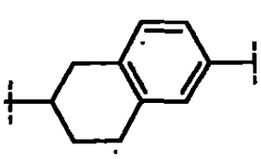
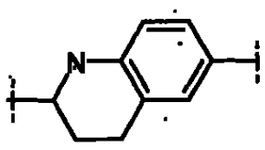
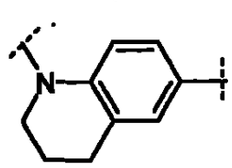
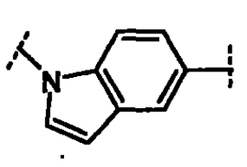
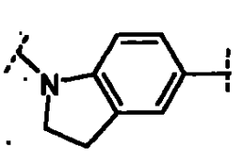
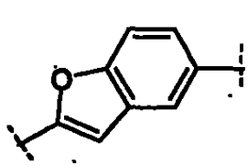
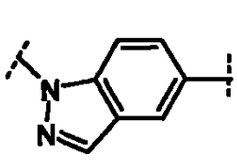
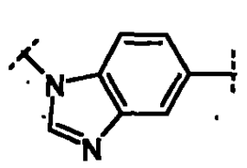
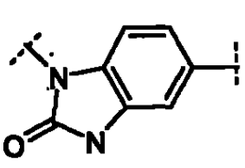
Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe Y ist Aryl oder Heteroaryl.

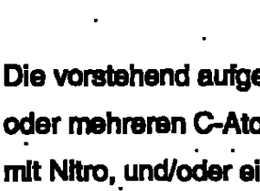
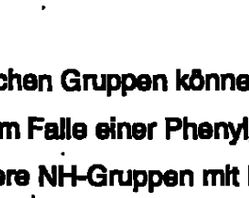
Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Benzothienyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Dihydroindolon-yl, Chinolinyl, Tetrahydrochinolinyl,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

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



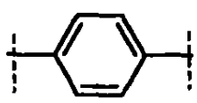
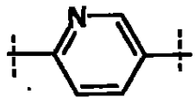
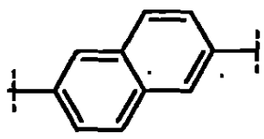
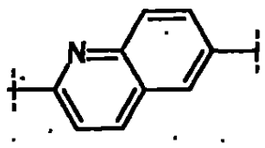
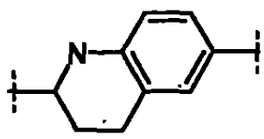
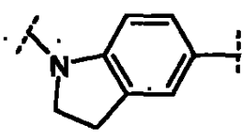
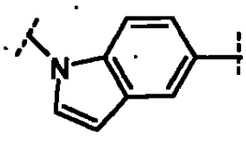
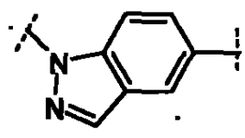
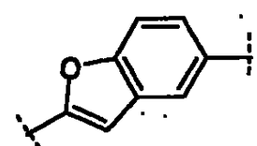
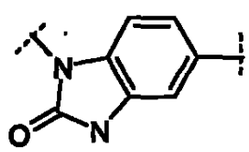





















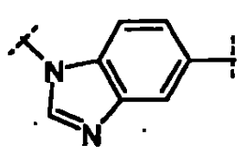
















Die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen können ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

Ganz besonders bevorzugt ist Y eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



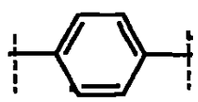
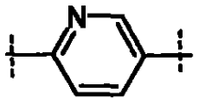
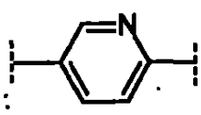
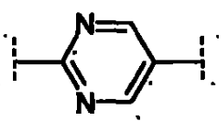
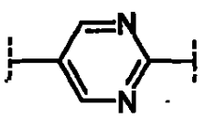
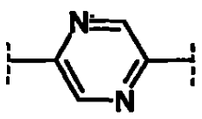
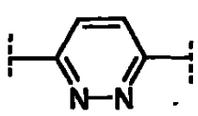
insbesondere eine 1,4-Phenylen-Gruppe, wobei die aufgeführten Gruppen wie zuvor angegeben substituiert sein können.

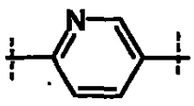
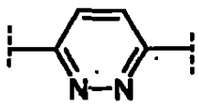
Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, -CHO, Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-6}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4}-Alkinyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl,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

Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe A ist Aryl oder Heteroaryl.

Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro.

Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen

Insbesondere  oder 

wobei die aufgeführten Gruppen, wie zuvor angegeben substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind Fluor, Chlor, Brom, Methoxy und C_{1-5}-Alkyl.

Vorzugsweise sind die Gruppen A und/oder Y unsubstituiert oder mit R^{20}, wie angegeben, monosubstituiert. Die Gruppe A ist vorzugsweise unsubstituiert oder einfach fluoriert.

Die Bedeutung der Gruppe B ist gemäß einer ersten Ausführungsform vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der ungesättigten Carbo- und Heterocyclen Phenyl, Thienyl

und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit R^{20}, eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B ein-, zwei- oder dreifach, insbesondere ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

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

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

Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkenyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkinyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können.

In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit R^{20} substituiert sein:

Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen C_{3-6}-Alkyl, C_{3-6}-Alkenyl, C_{3-6}-Alkinyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclopentyl-C_{1-3}-alkyl-, Cyclopentenyl-C_{1-3}-alkyl-, Cyclohexyl-C_{1-3}-alkyl-, Cyclohexenyl-C_{1-3}-alkyl-, Cycloheptyl-C_{1-3}-alkyl-, Cycloheptenyl-C_{1-3}-alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können.

R^4 und/oder R^5 weisen eine der für R^{17}, vorzugsweise für R^{16}, angegebenen Bedeutungen auf. Besonders bevorzugte Bedeutungen von R^4 und/oder R^5 sind H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl und C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl.

Ist R^{11} eine C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinyl-Gruppe, so sind die Bedeutungen $-CH=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$ sowie $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$ bevorzugt.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, C_{3-7}-Cycloalkyl und C_{1-4}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl, wobei C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor und einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder Iso-Propoxy.

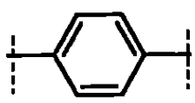
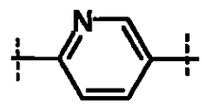
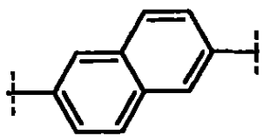
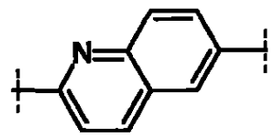
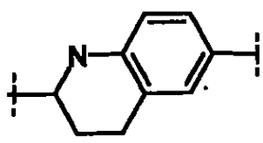
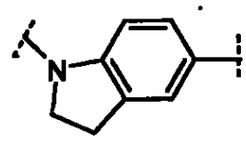
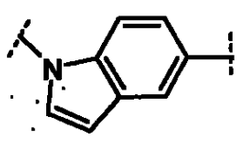
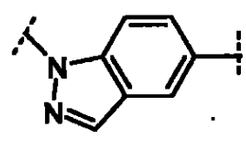
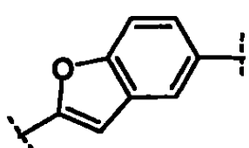
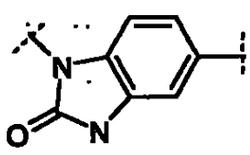
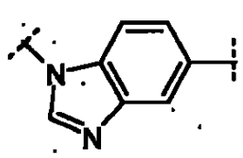
Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{21} sind C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl-, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-3}$-alkyl, $-SO_2-N(C_{1-3}$-alkyl$)_2$ und Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-sulfonyl-.

Cy bedeutet vorzugsweise eine C_{3-7}-Cycloalkyl-, insbesondere eine C_{5-7}-Cycloalkyl-Gruppe, eine C_{5-7}-Cycloalkenyl-Gruppe, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können.

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

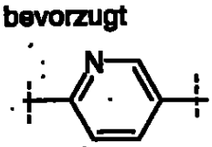
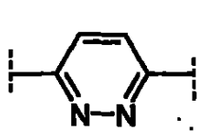
Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

Y eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen aufweist, besonders bevorzugt eine Gruppe ausgewählt aus

bedeutet, und/oder,

A eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen aufweist, besonders bevorzugt


oder

, bedeutet, und/oder

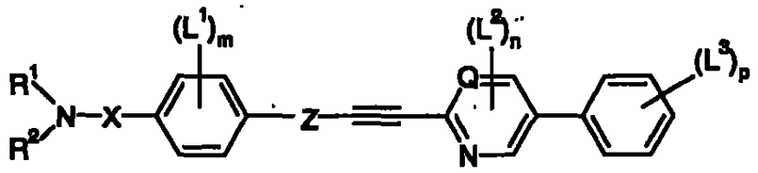
B eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen, besonders bevorzugt Phenyl, aufweist,

wobei A, B und/oder Y ein- oder zweifach, B auch dreifach, an ein oder mehreren C-

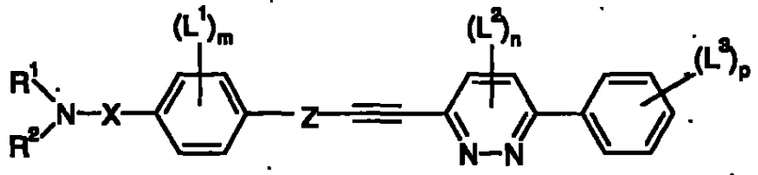
Atomen mit R^{20}, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, B, X, Y, Z, R^1, R^2 und W unabhängig voneinander die vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

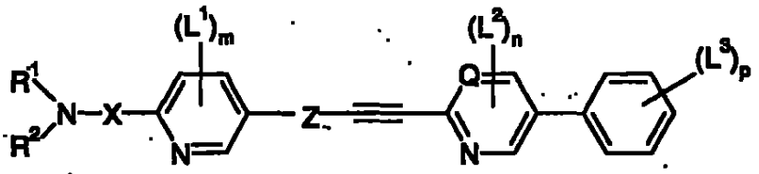
Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen werden daher mit einer der allgemeinen Formeln IIa bis IIL



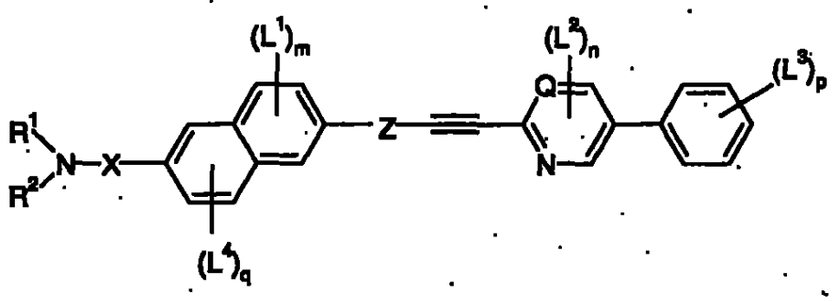
IIa



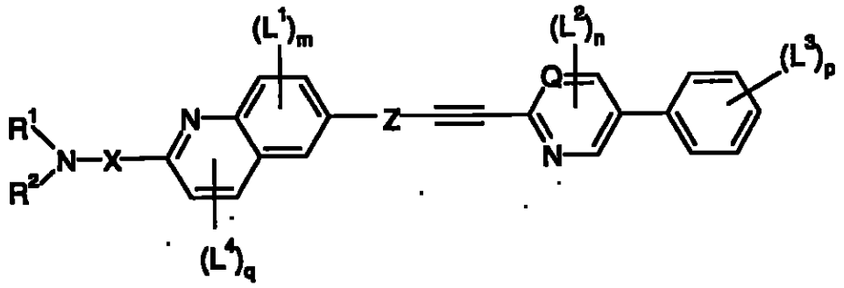
IIb



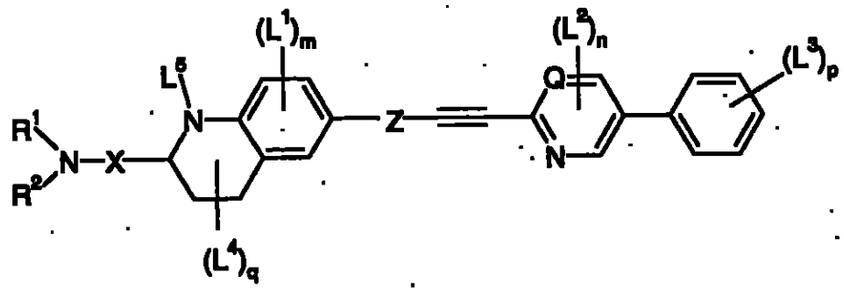
IIc



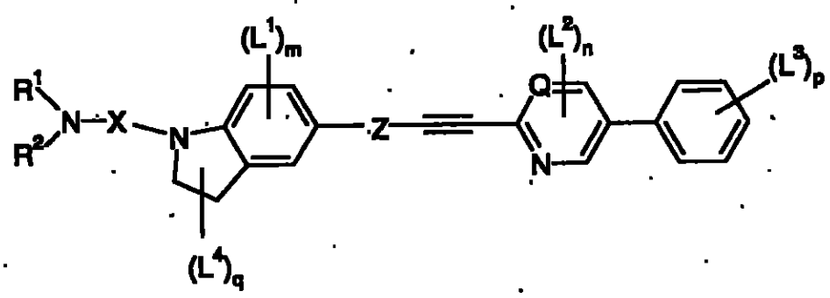
IId



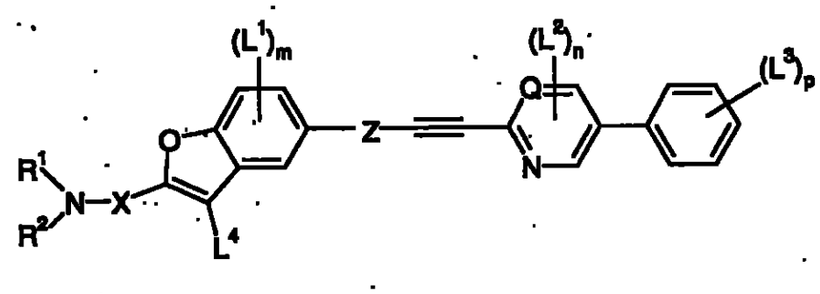
IIe



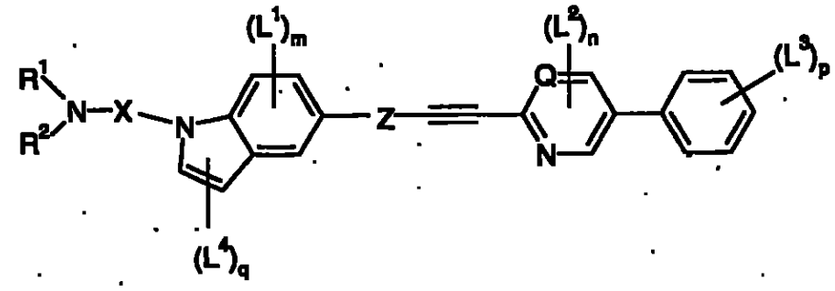
IIf



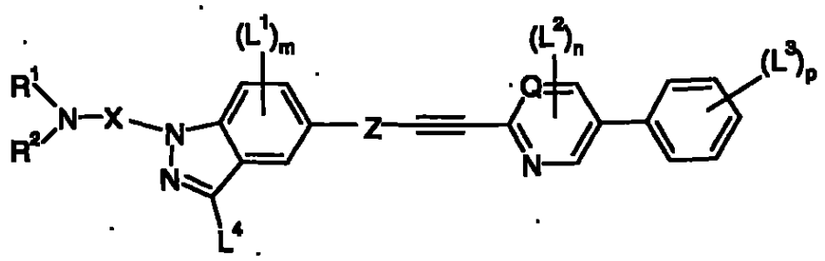
IIg



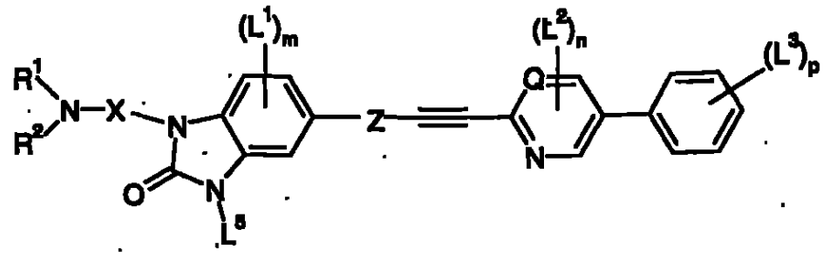
IIh



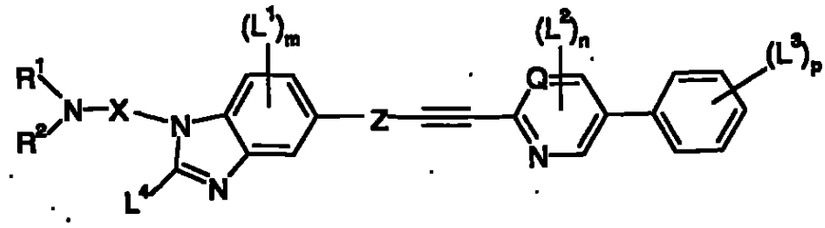
III



IIj



IIk



IIL

beschrieben werden, in der

R^1, R^2, X und Z die zuvor genannten Bedeutungen besitzen und

Q -CH- oder N, vorzugsweise -CH-, bedeutet und

L^1, L^2, L^3, L^4 H oder eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzen, und

L^5 H oder eine der für R^{21} angegebenen Bedeutungen besitzt, und

m, n, p, q unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3, bedeuten.

Eine Gruppe ganz besonders bevorzugter Verbindungen kann durch die Formel IIa beschrieben werden, in der die Gruppe Q -CH- bedeutet.

Vorzugsweise, insbesondere in den Formeln IIa bis IIL, besitzen die zuvor genannten Gruppen folgende Bedeutungen:

X -CH_2-, -CH_2-CH_2- oder -CH_2-CH_2-CH_2-,

in den Formeln IIa bis IIe auch -CH_2-C≡C-, -CH_2-CH_2-O-, -CH_2-CH_2-NR^4- oder 1,3-Pyrrolidinylen, wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist,

wobei in den zuvor angeführten Bedeutungen eine oder zwei -CH_2-Gruppen mit ein oder zwei Methyl-Gruppen substituiert sein können,

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

Z eine Einfachbindung oder eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -CH_2-$CH(CH_3)$-, -CH_2-$C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)$-CH_2-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-, Cyclopropylen, -CH_2-$CH(R^{10})$- und -$CH(R^{10})$-CH_2-, -O-CH_2- oder -NR^4-CH_2-.

In den zuvor angeführten Bedeutungen für X und Z kann jeweils ein C-Atom mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4}-Alkyl-Resten substituiert sein, wobei die Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können. Darüber hinaus können in den Gruppen X und Z jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

R^4 besitzt in den Definitionen der Gruppen X und Z die zuvor angegebenen

Bedeutungen, vorzugsweise -H, Methyl, Ethyl, Propyl oder iso-Propyl.

R^{10} besitzt in den Definitionen der Gruppen X und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidinyl, Amino-ethoxy, C_{1-4}-Alkyl-amino-ethoxy oder Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-ethoxy.

Ganz besonders bevorzugt bedeuten

X -CH_2-, -CH_2-CH_2- oder -CH_2-CH_2-CH_2-,

in den Formeln IIa bis IIe auch -CH_2-CH=CH-, -CH_2-C≡C-, -CH_2-CH_2-O-, -$CH(CH_3)$-CH_2-O- oder -CH_2-$CH(CH_3)$-O-, und/oder

Z eine Einfachbindung, -CH_2-, -CH_2-CH_2- oder -O-CH_2-, insbesondere eine Einfachbindung oder -CH_2-CH_2- und/oder

L^1, L^2, L^3, L^4, unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, Cyano, C_{1-4}-Alkyl, C_{2-4}-Alkinyl, C_{1-4}-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- oder Nitro, mit der Maßgabe, dass ein Phenyl nur einfach mit Nitro substituiert sein kann, und/oder

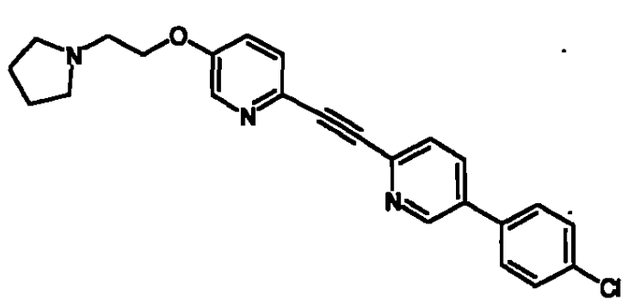
L^1 zusätzlich auch -CH=N-OH oder -CH=N-O-C_{1-4}-alkyl,

m, n, q 0 oder 1 und/oder

p 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.

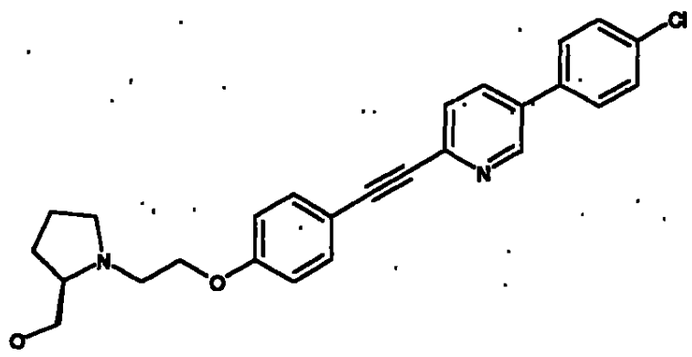
Besonders bevorzugt sind die folgenden Einzelverbindungen:

(1)



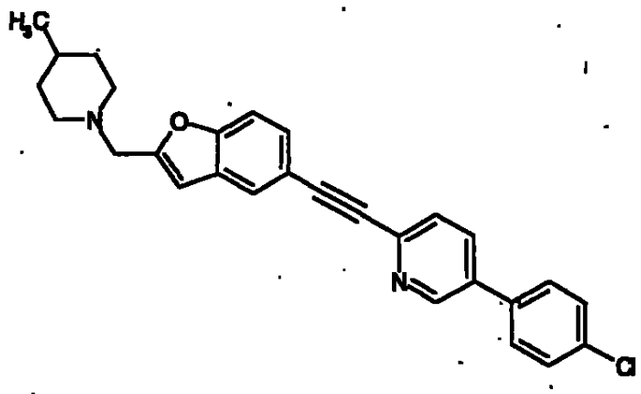
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)- pyrid-2-yl-ethinyl]-pyridin

(2)



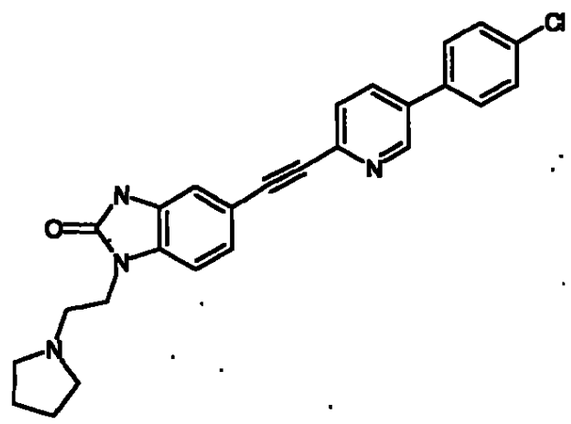
[(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

(3)



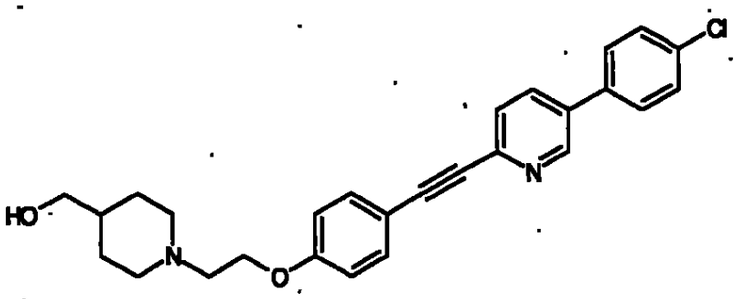
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethinyl]-pyridin

(4)



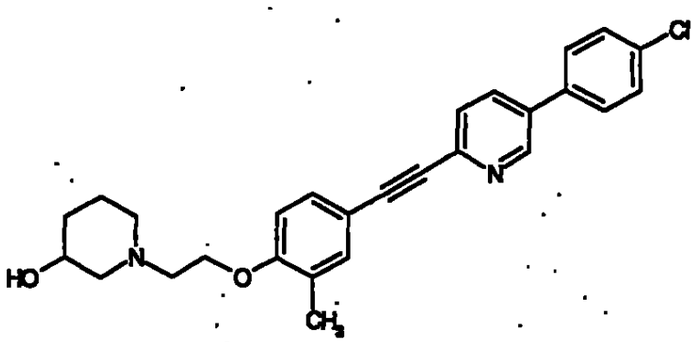
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

(5)



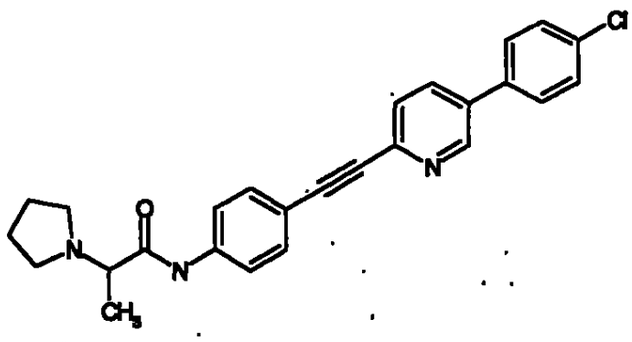
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol

(6)



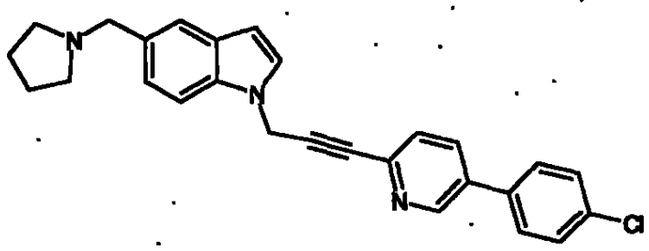
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ol

(7)



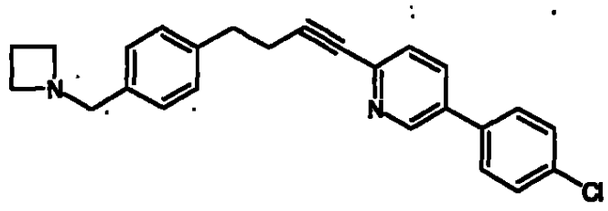
N-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

(8)



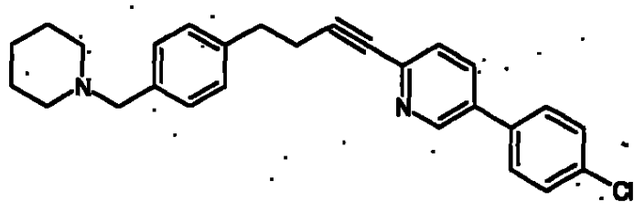
1-[3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-inyl]-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol

(9)

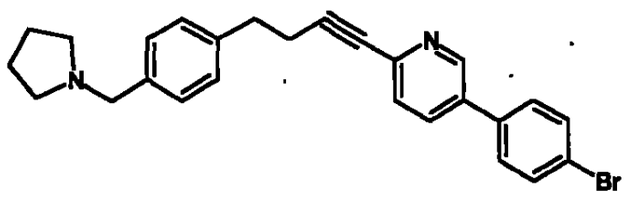


2-[4-(4-Azetidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

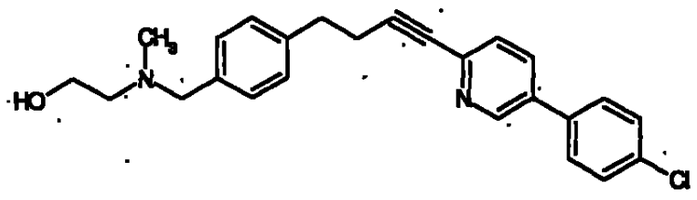
(10)



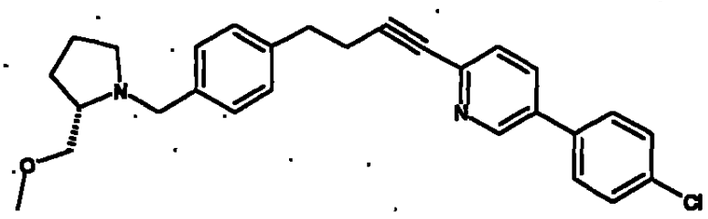
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(11) 

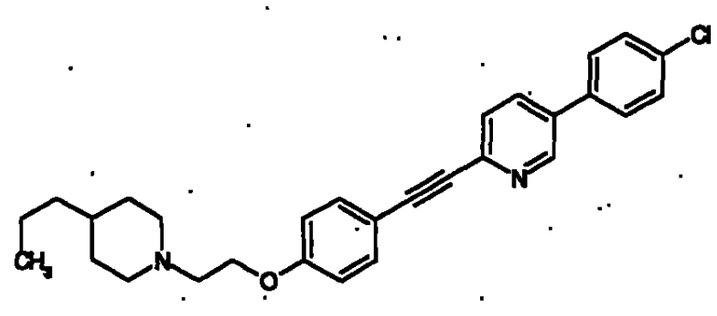
5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(12) 

2-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-amino]-ethanol

(13) 

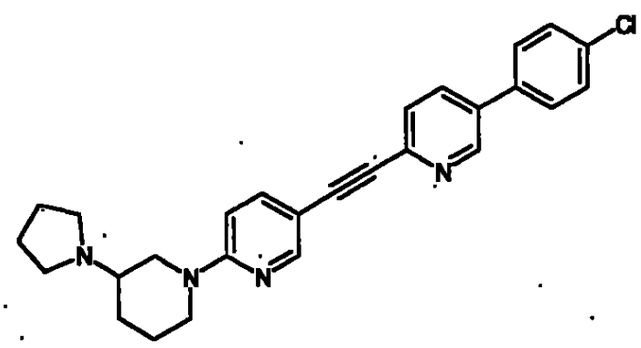
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(14) 

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-propyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-

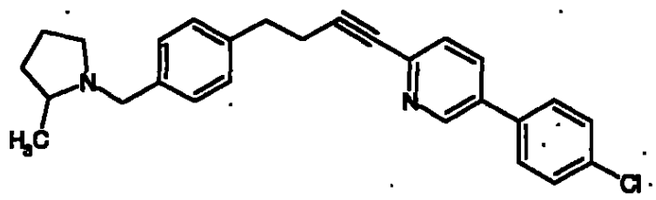
pyridin

(15)



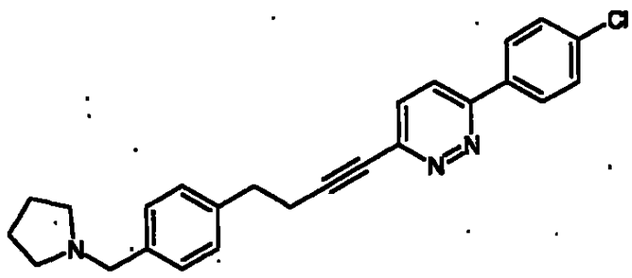
5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl

(16)



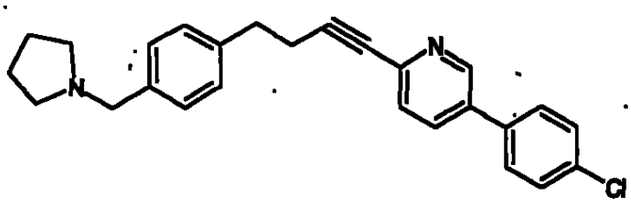
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(17)



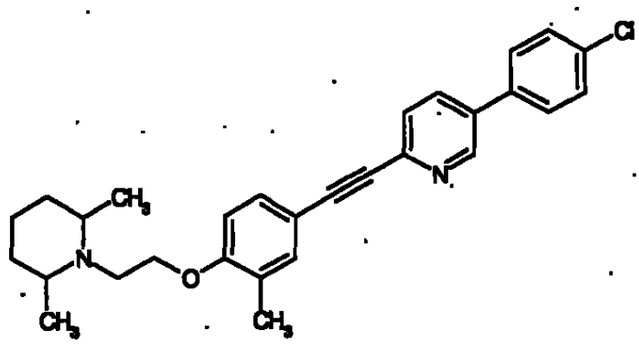
3-(4-Chlor-phenyl)-6-{4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl}-pyridazin

(18)



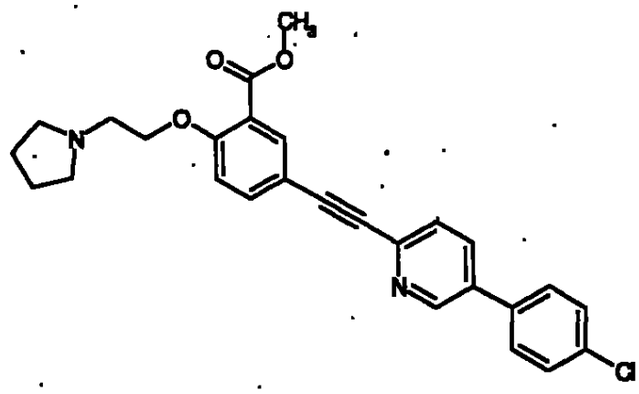
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(19)



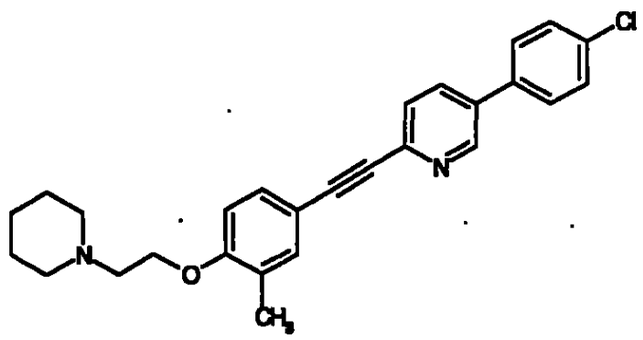
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin

(20)



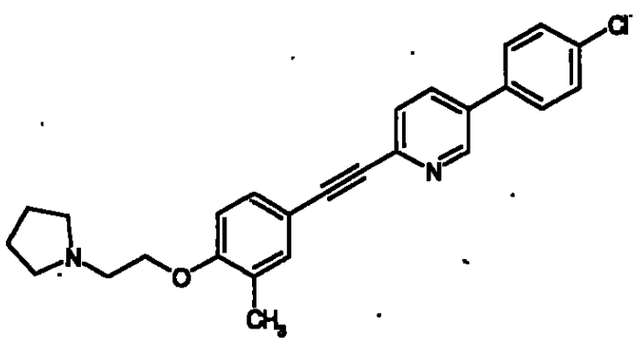
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

(21)



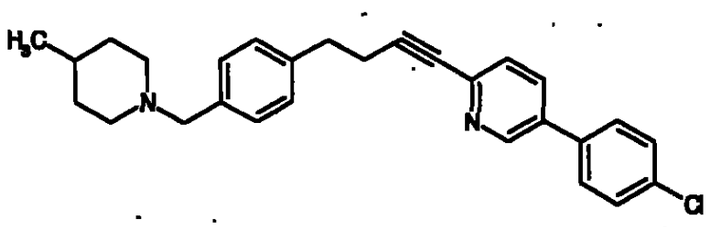
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(22)



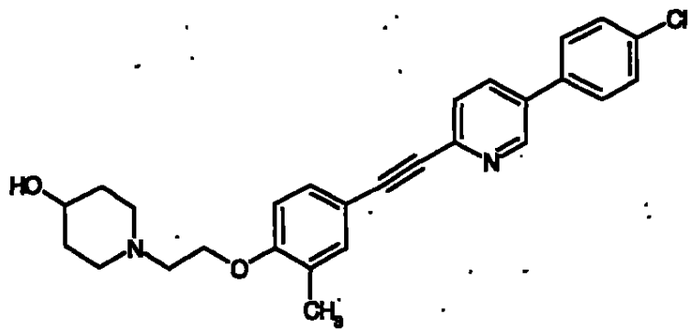
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(23)



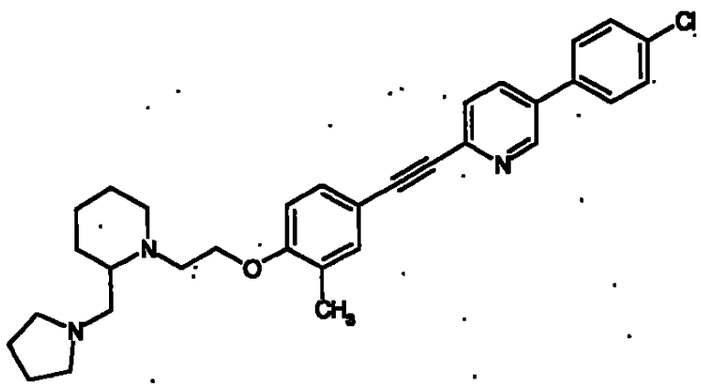
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(24)



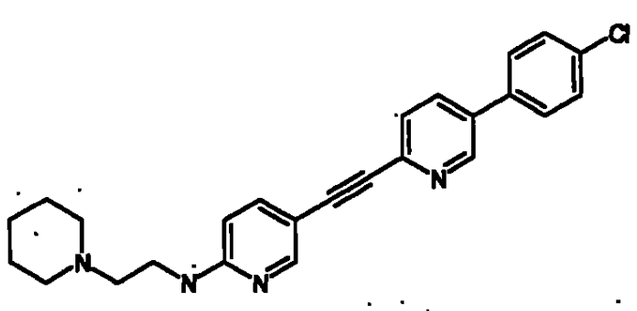
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol

(25)



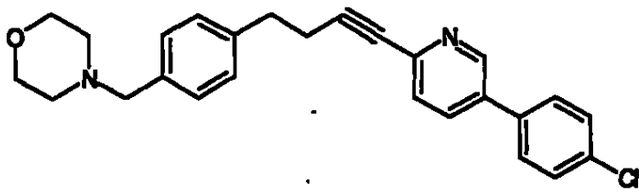
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(26)



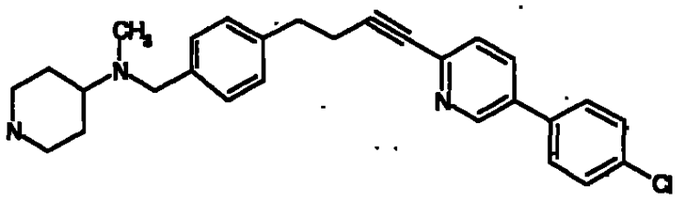
{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

(27)



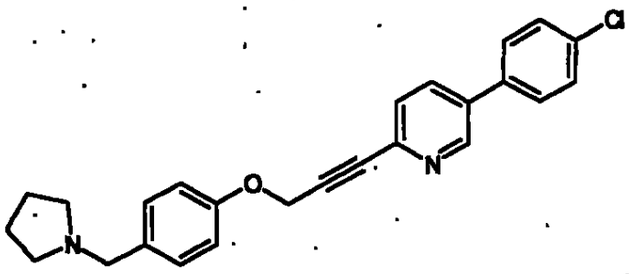
4-(4-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-morpholin

(28)



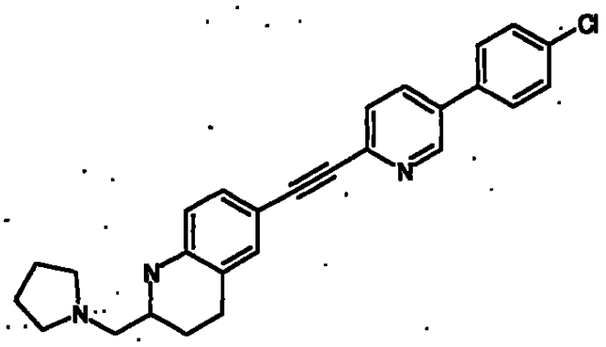
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin

(29)



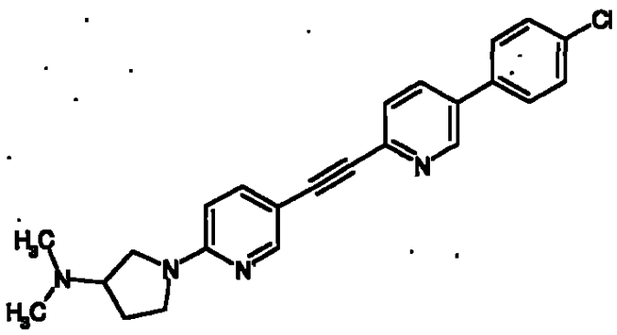
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-inyl]-pyridin

(30)



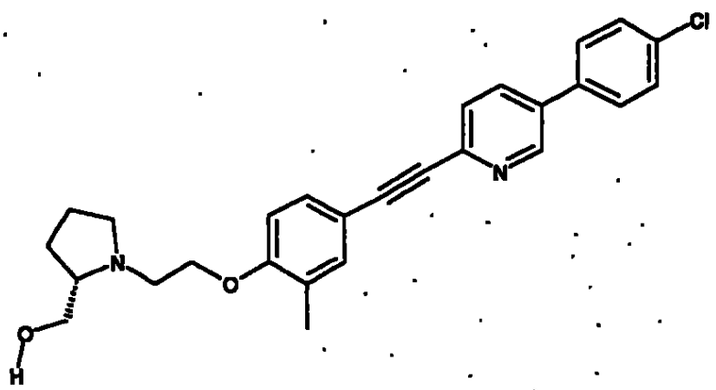
6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(31)



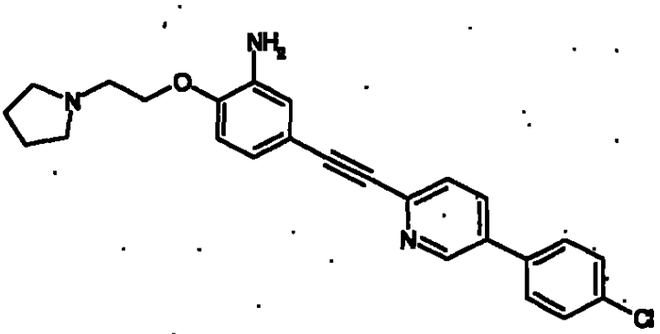
(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin

(32)

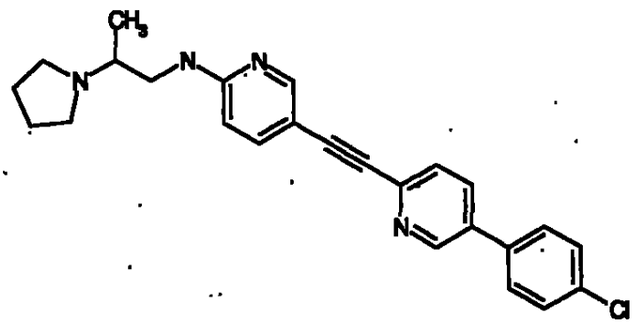


[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

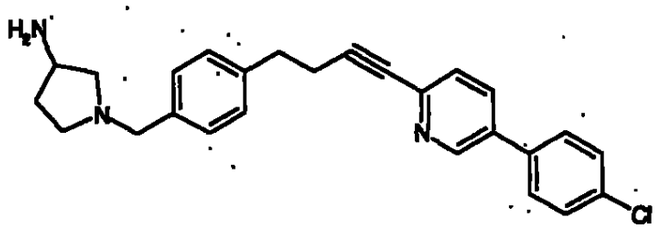
(33)



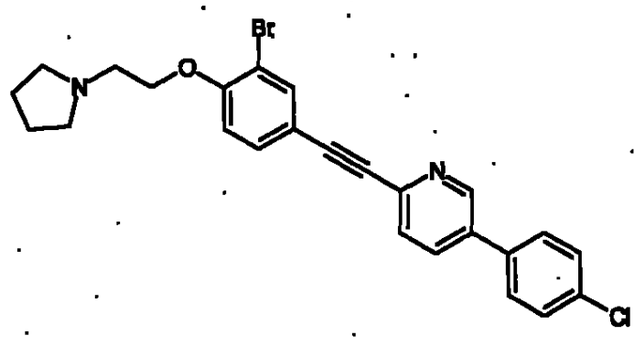
phenylamin

(34) 

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

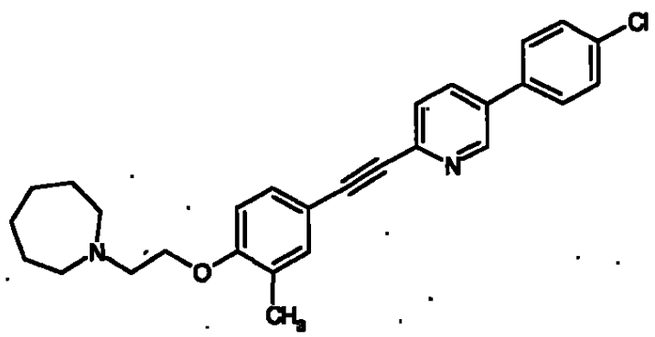
(35) 

1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-ylamin

(36) 

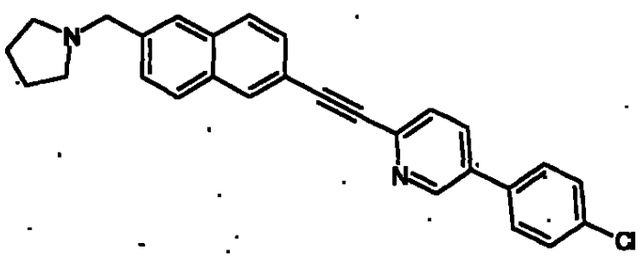
2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

(37)



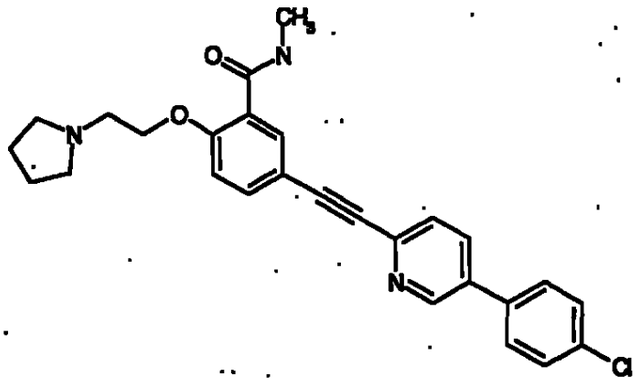
1-(2-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy]-ethyl)-azepan

(38)



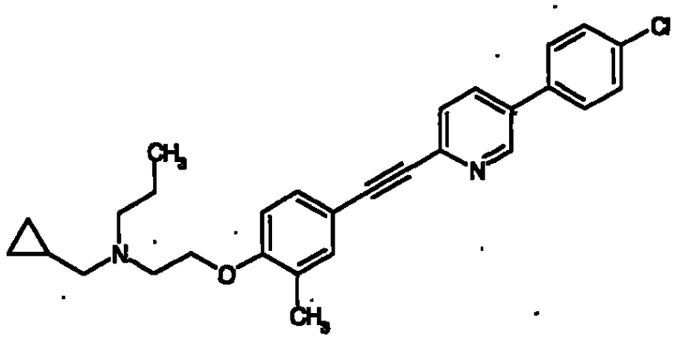
5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethinyl)-pyridin

(39)



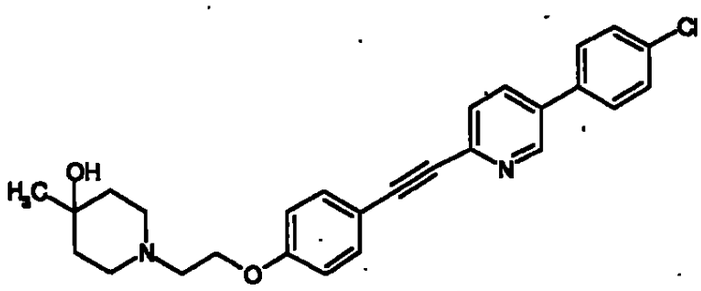
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-N-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzamid

(40)



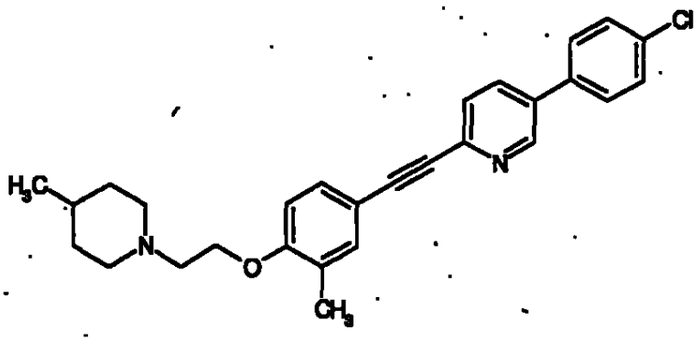
(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin

(41)



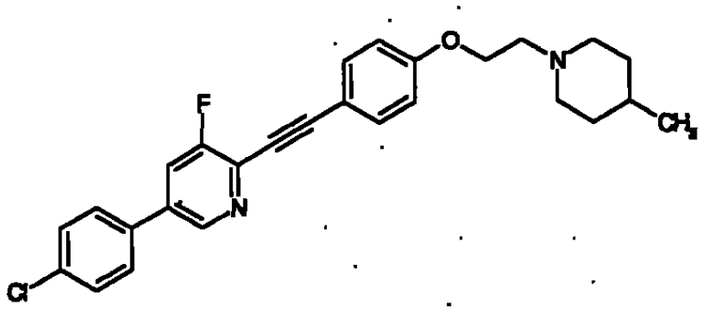
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

(42)



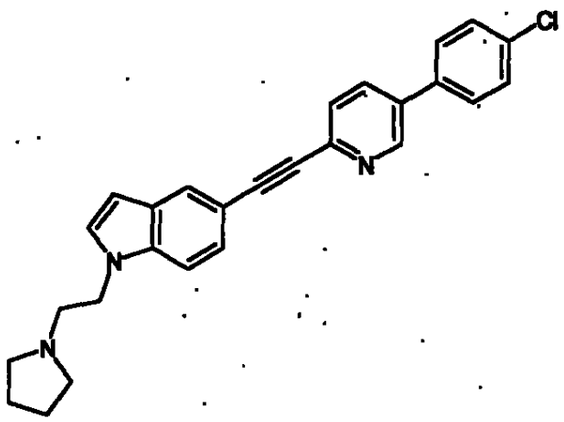
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(43)



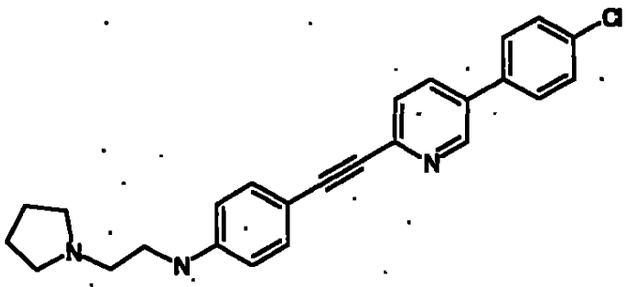
5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(44)



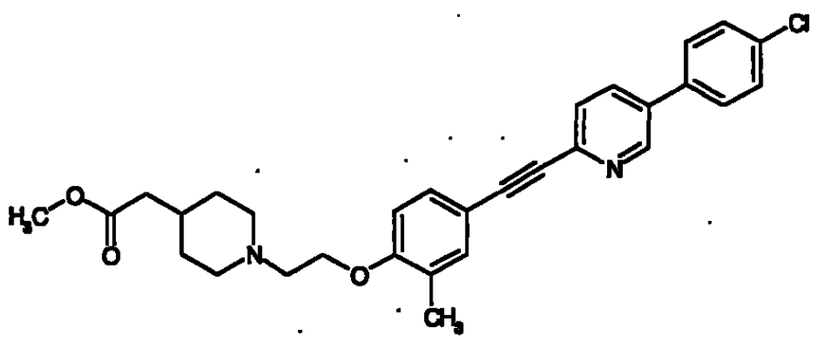
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

(45)



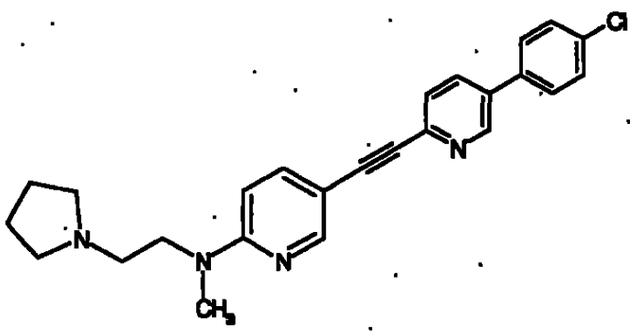
{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(46)



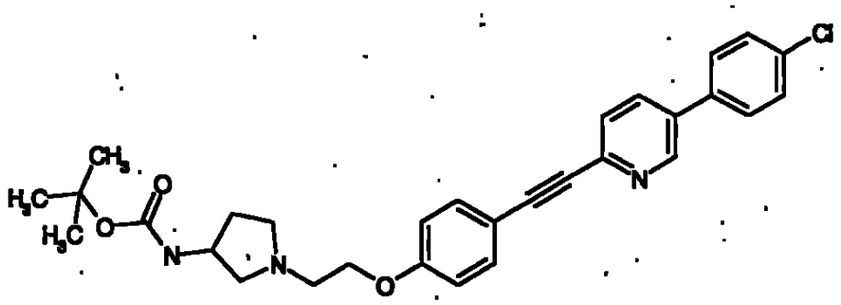
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-essigsäuremethylester

(47)



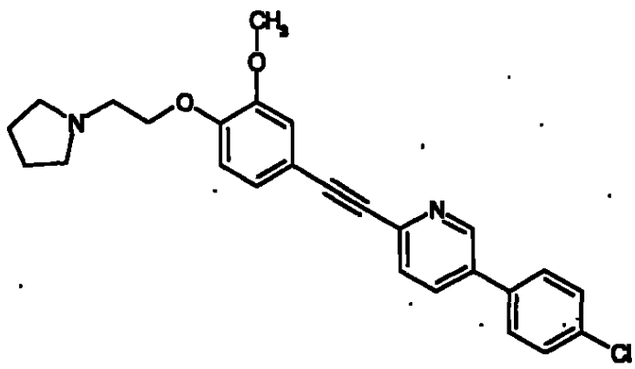
{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(48)



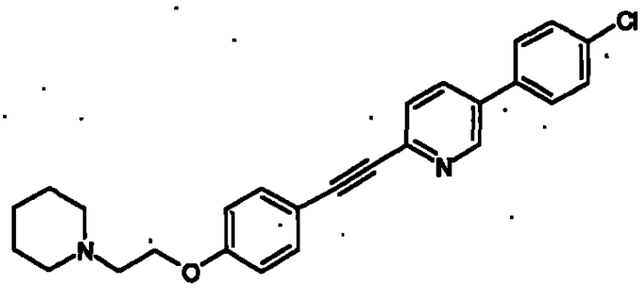
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

(49)



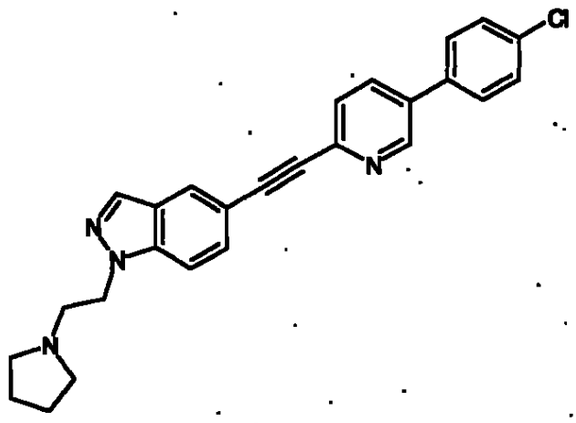
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(50)



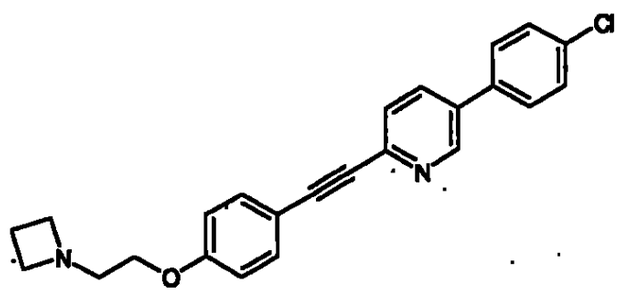
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(51)



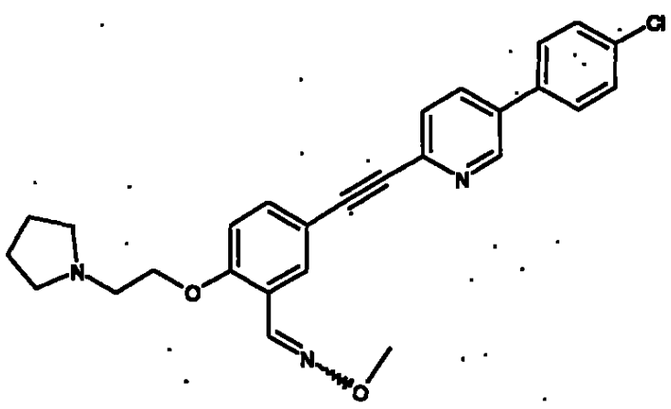
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indazol

(52)



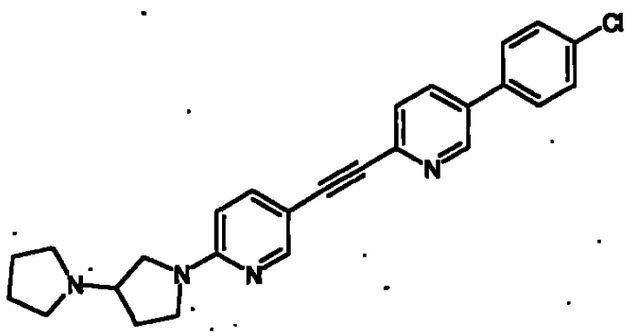
2-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

(53)



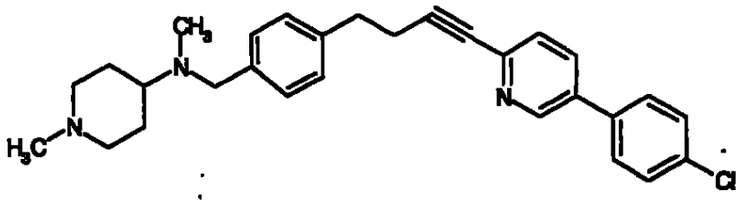
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd O-methyl-oxim

(54)



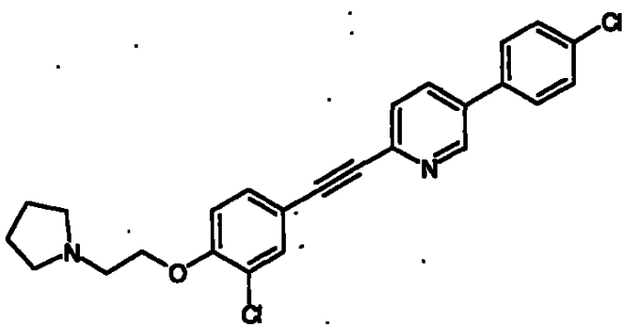
1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl

(55)



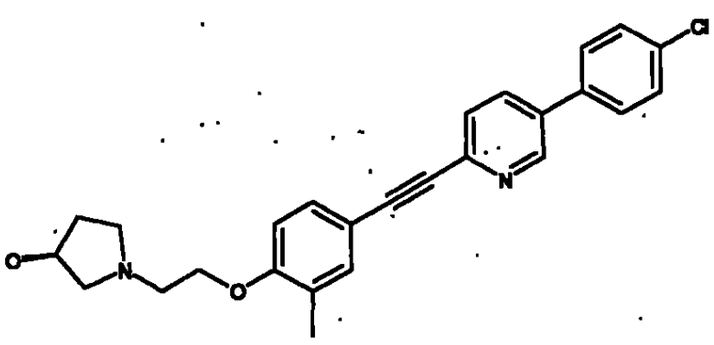
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin

(56)



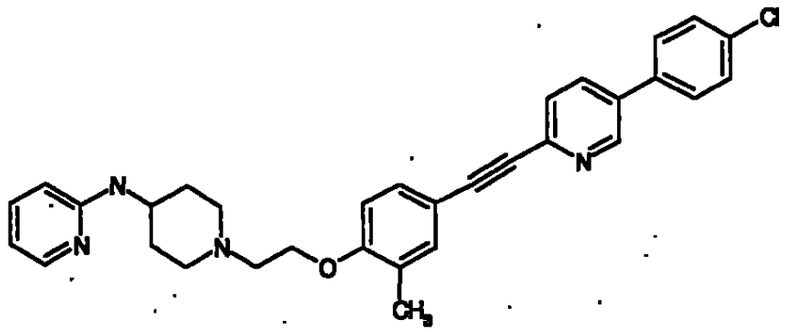
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(57)



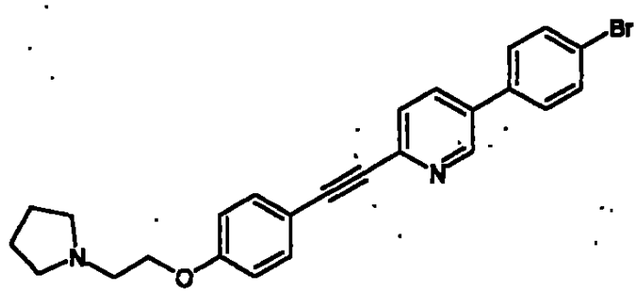
(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(58)



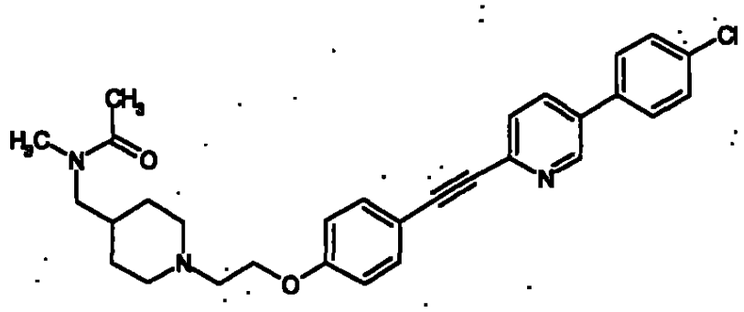
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-pyridin-2-yl-amin

(59)



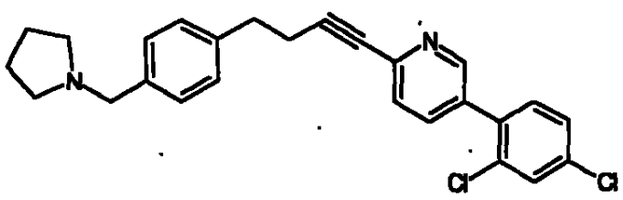
5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(60)



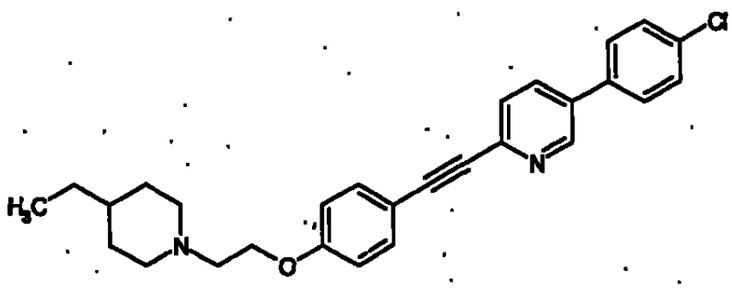
N-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-N-methyl-acetamid

(61)



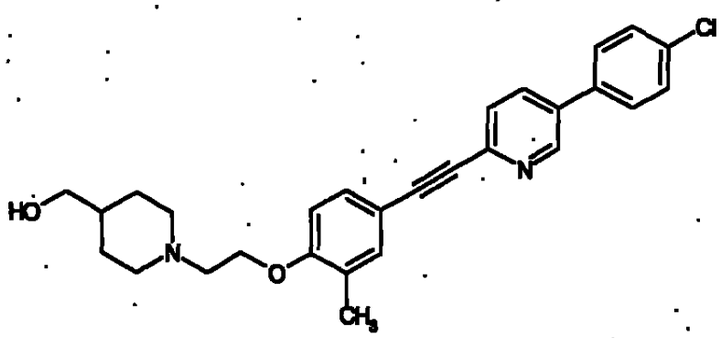
5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(62)



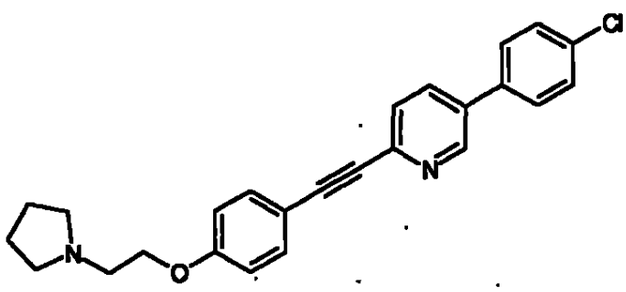
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-ethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(63)



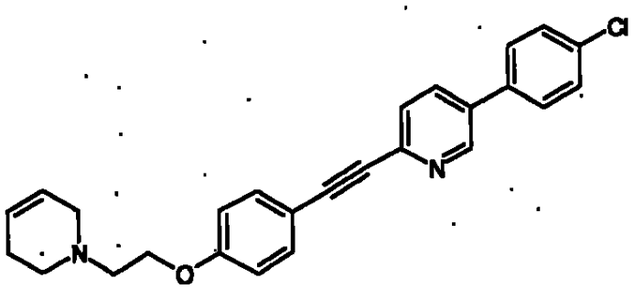
[1-(2-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol

(64)



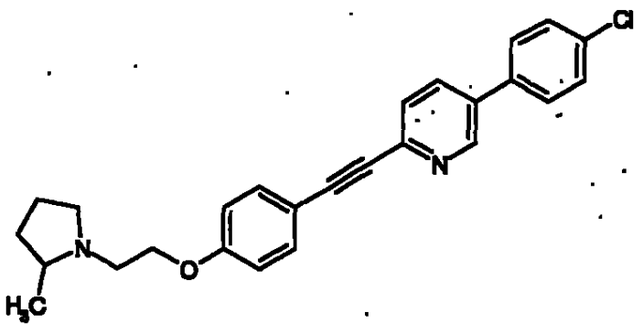
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(65)



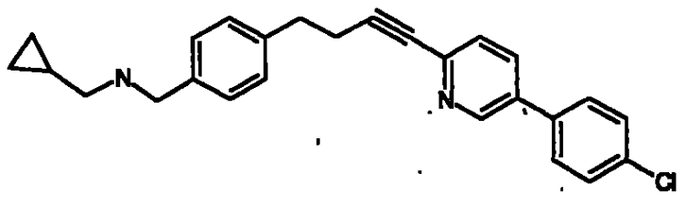
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(66)



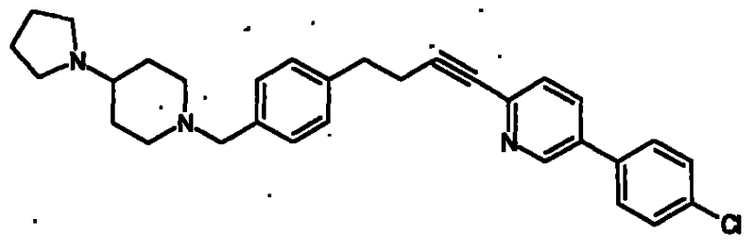
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(67)



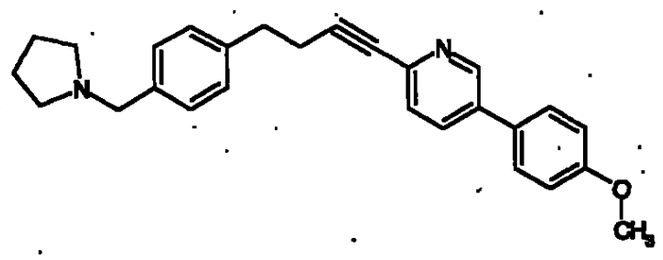
(4-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl]-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin

(68)



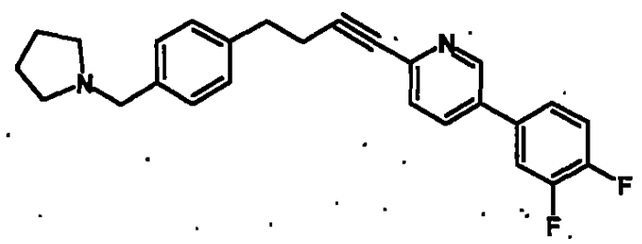
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl]-pyridin

(69)



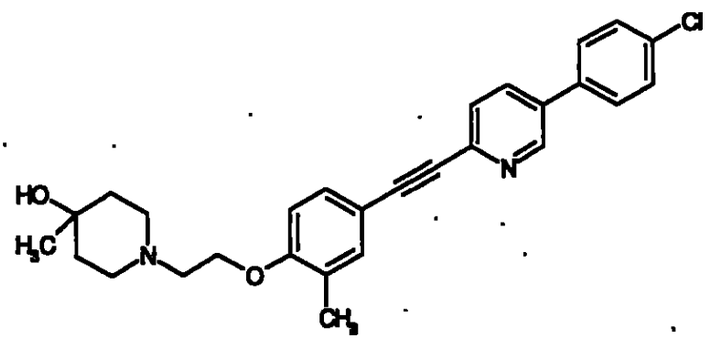
5-(4-Methoxy-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(70)

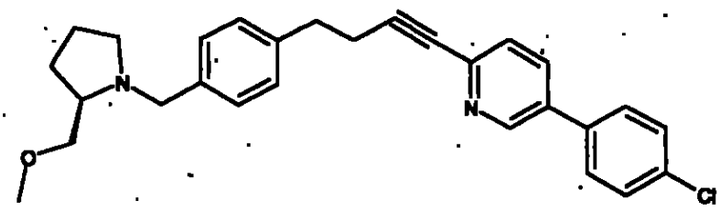


5-(3,4-Difluor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-

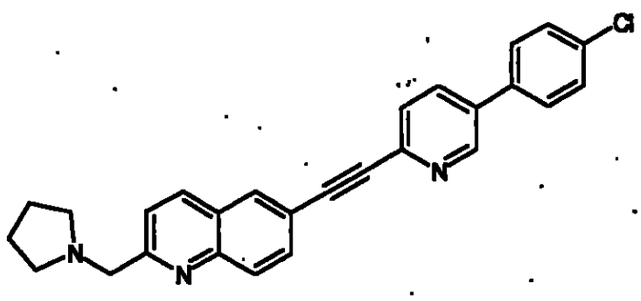
pyridin

(71) 

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

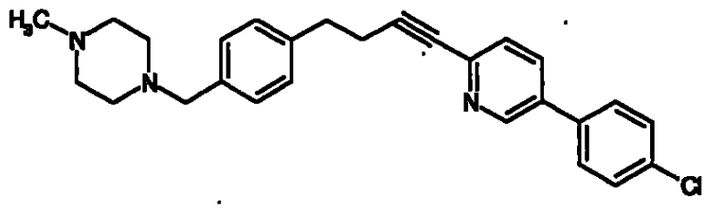
(72) 

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-((R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(73) 

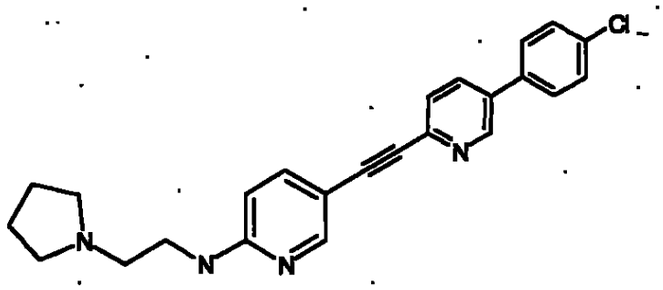
6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

(74)



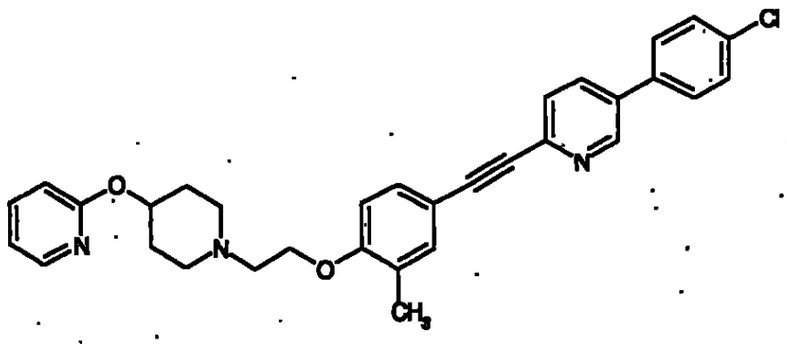
1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-4-methyl-piperazin

(75)



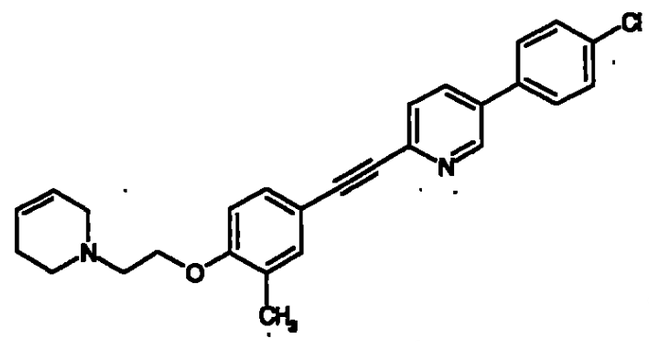
{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(76)



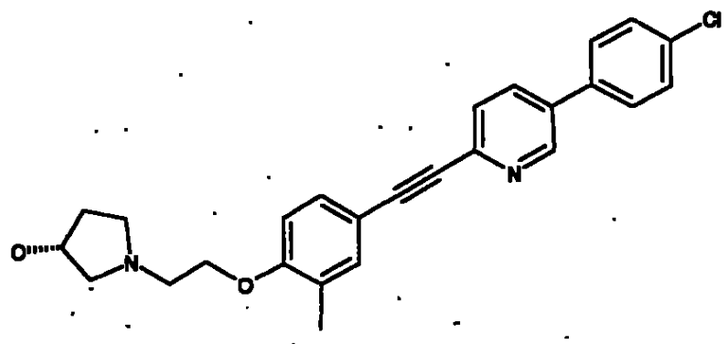
5-(4-Chlor-phenyl)-2-(3-methyl-4-{2-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-phenylethinyl)-pyridin

(77)



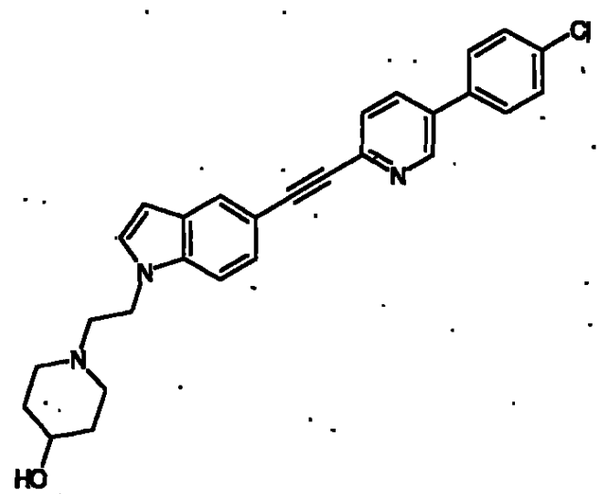
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin

(78)



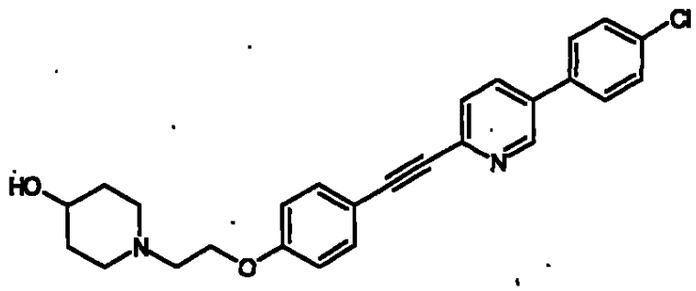
(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(79)



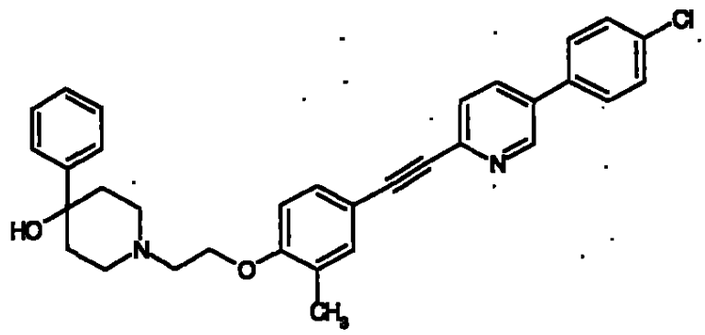
1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-piperidin-4-ol

(80)



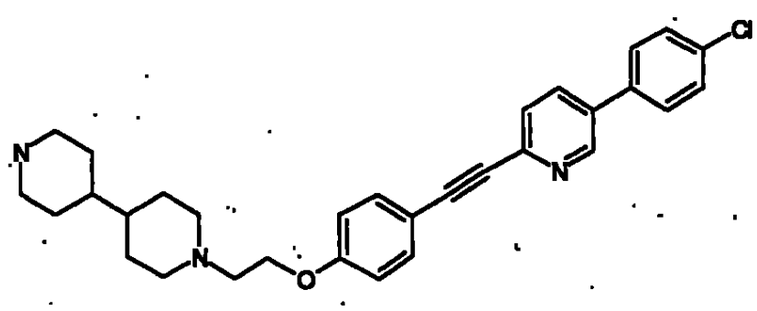
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol

(81)



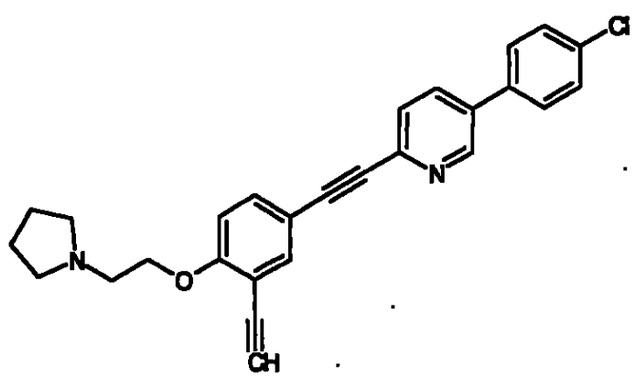
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-phenyl-piperidin-4-ol

(82)



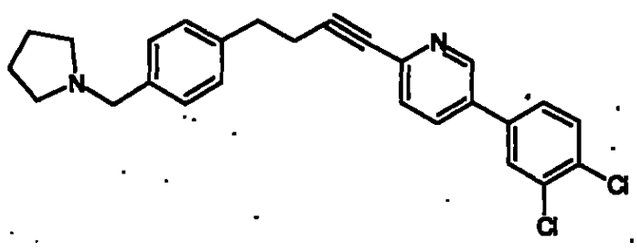
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl

(83)



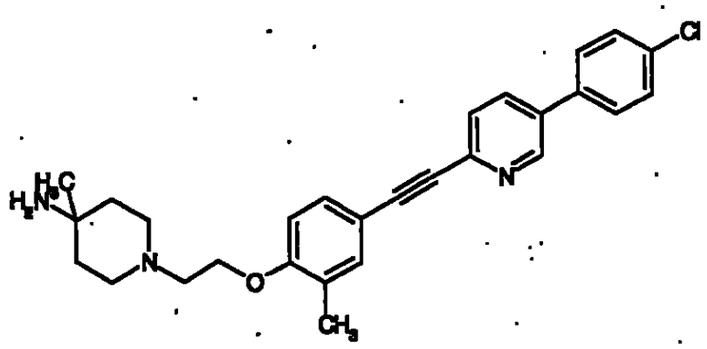
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethinyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(84)



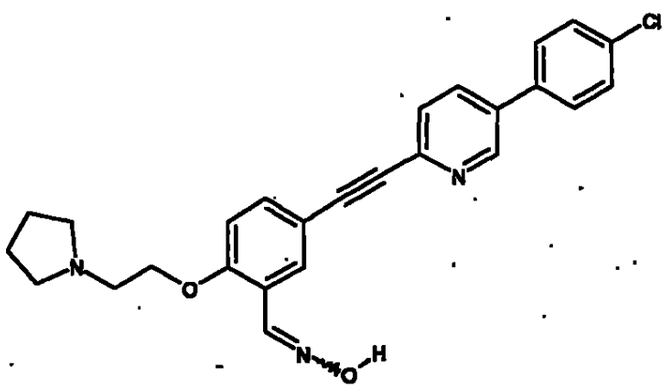
5-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(85)



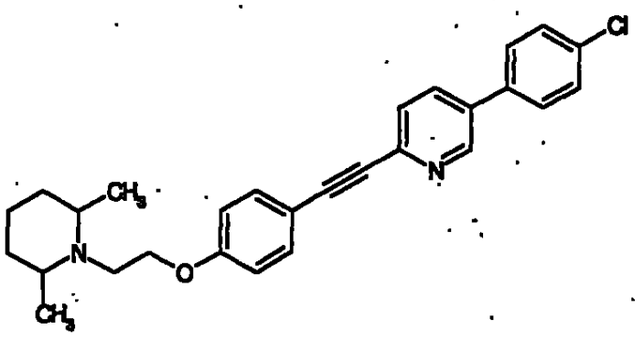
1-(2-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy]-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ylamin

(86)



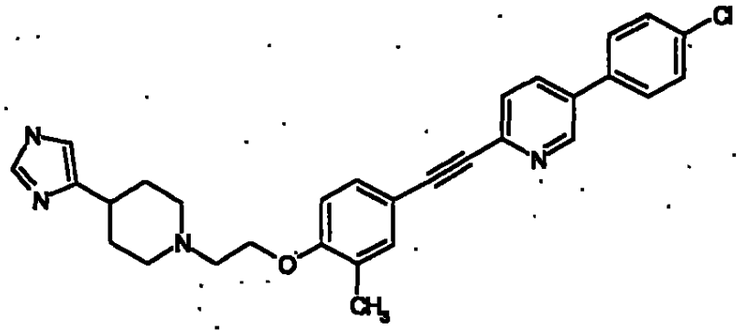
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd-oxim

(87)



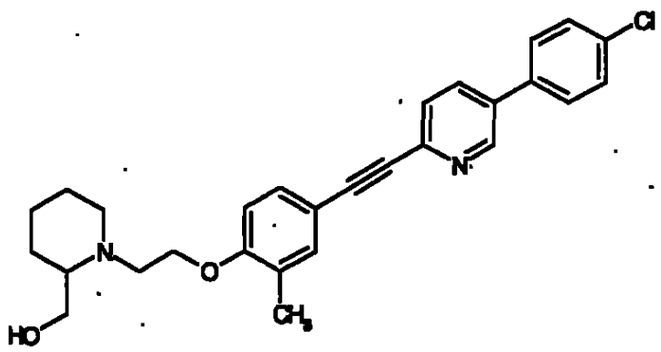
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-pyridin

(88)



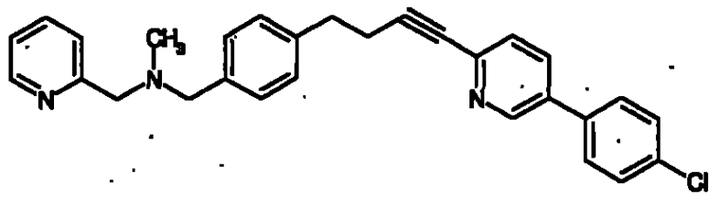
5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-[2-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl)-pyridin

(89)



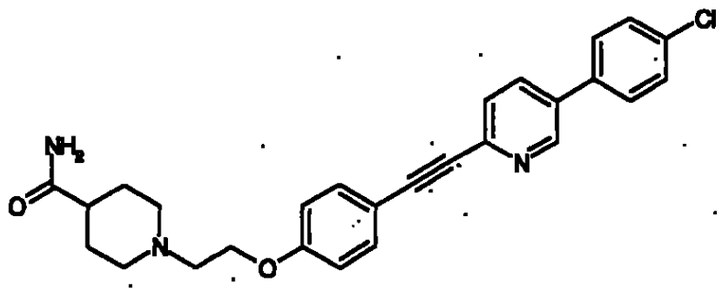
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-2-yl]-methanol

(90)



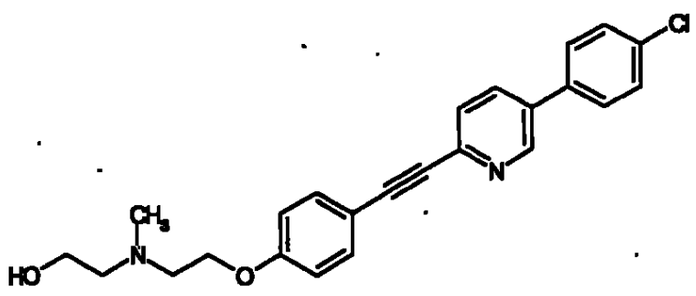
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-pyridin-2-ylmethyl-amin

(91)



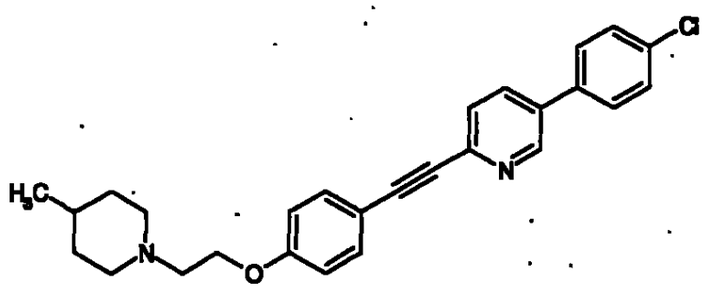
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäureamid

(92)



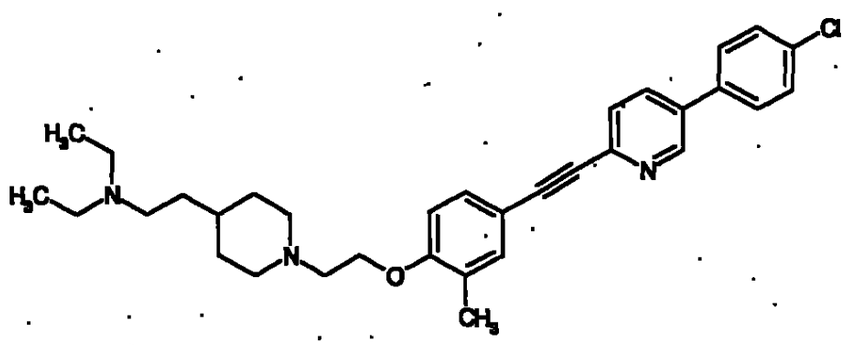
2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-ethanol

(93)



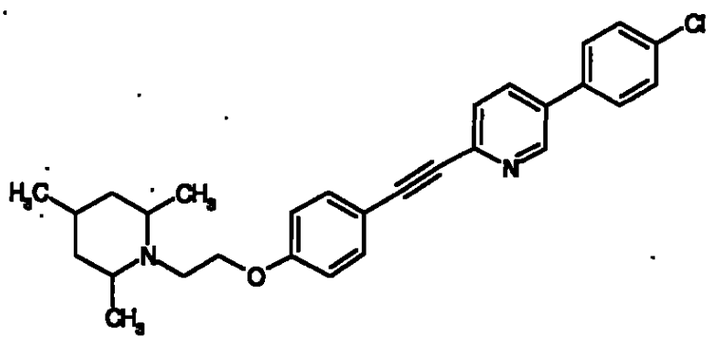
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(94)



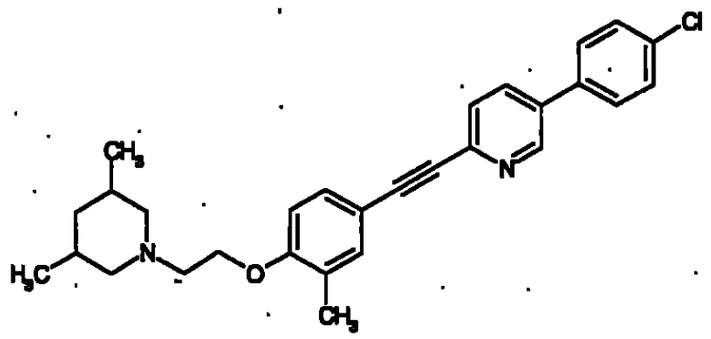
{2-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-diethyl-amin

(95)



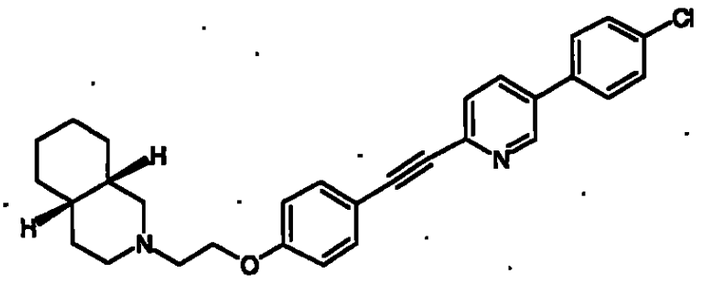
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,4,6-trimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(96)



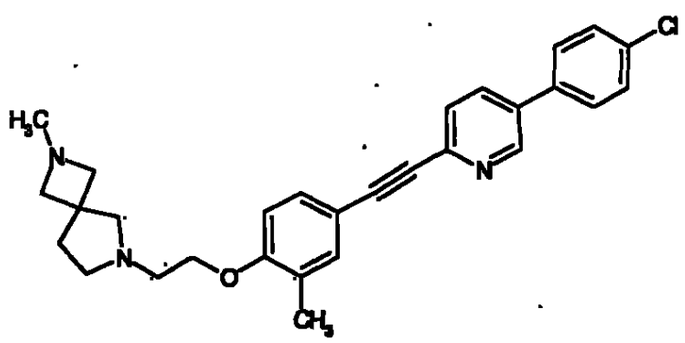
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin

(97)



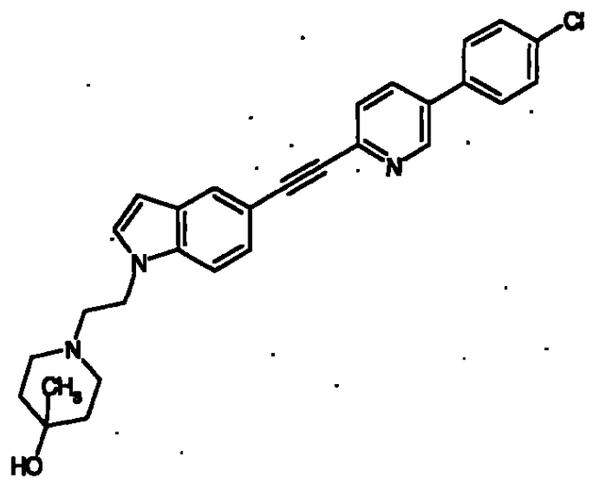
cis-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-decahydro-isochinolin

(98)



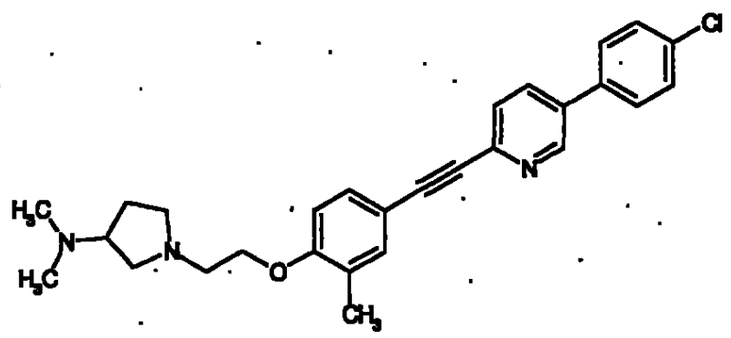
6-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]octan

(99)



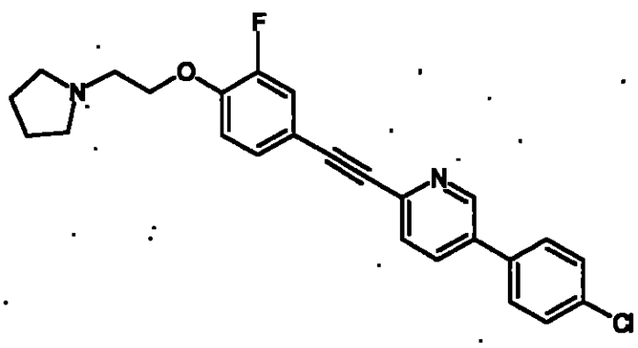
1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

(100)



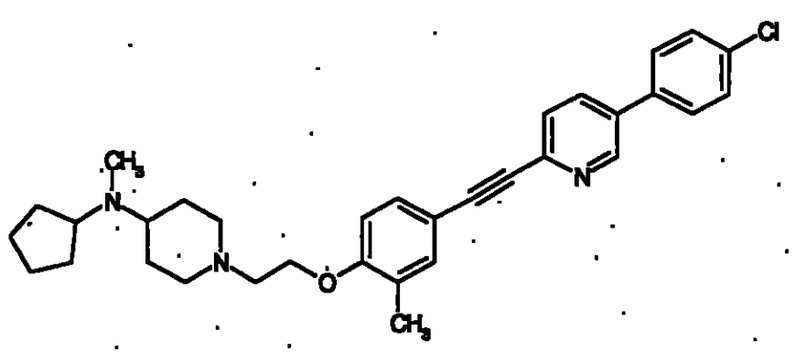
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

(101)



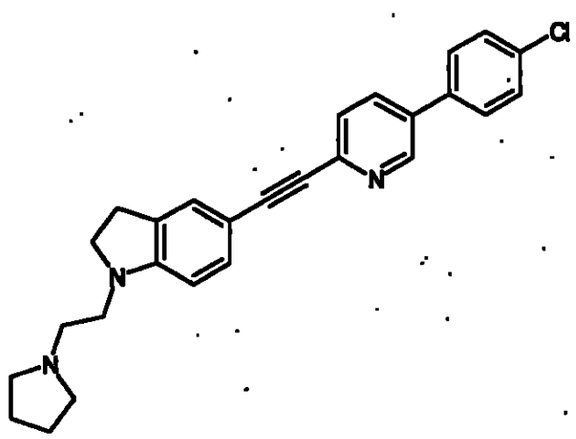
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(102)



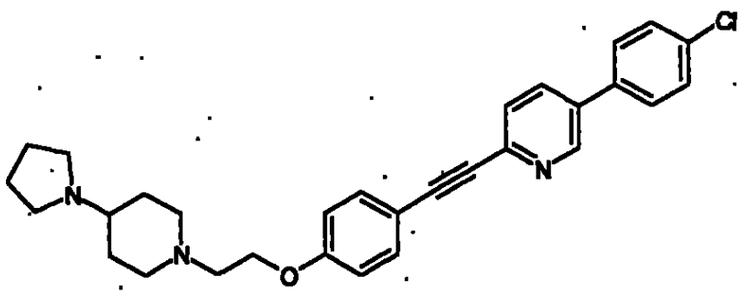
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-cyclopentyl-methyl-amin

(103)



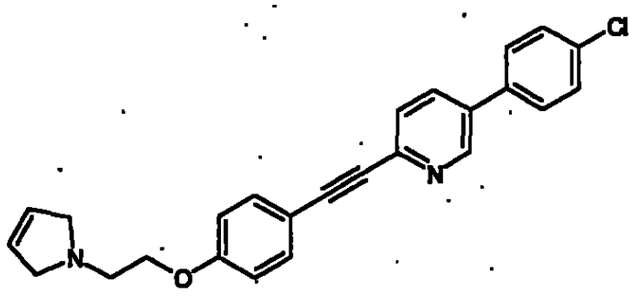
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol

(104)



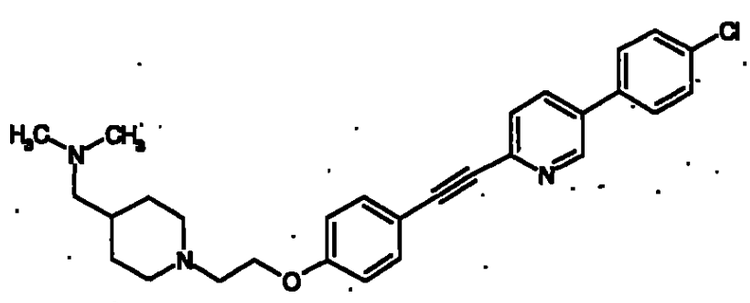
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(105)



5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

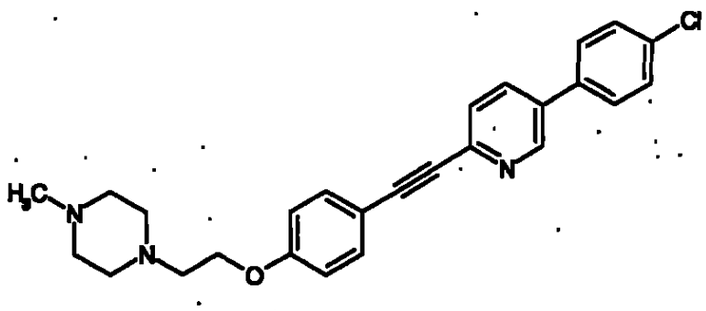
(106)



[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-

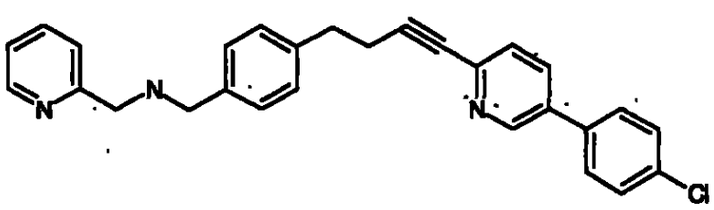
4-ylmethyl]-dimethyl-amin

(107)



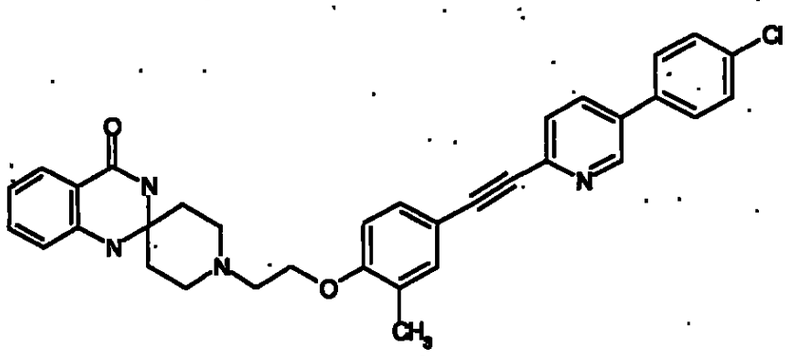
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperazin

(108)



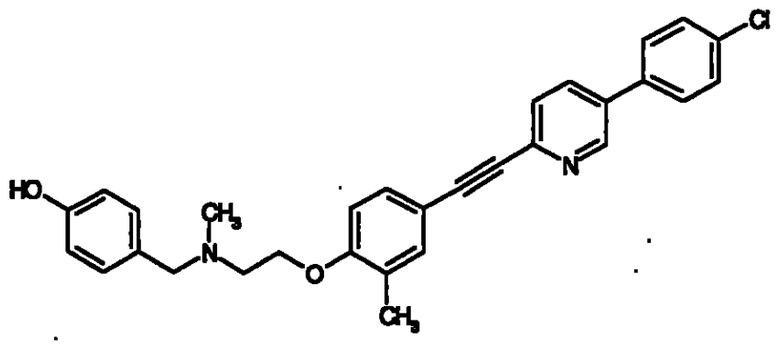
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-pyridin-2-ylmethyl-amin

(109)



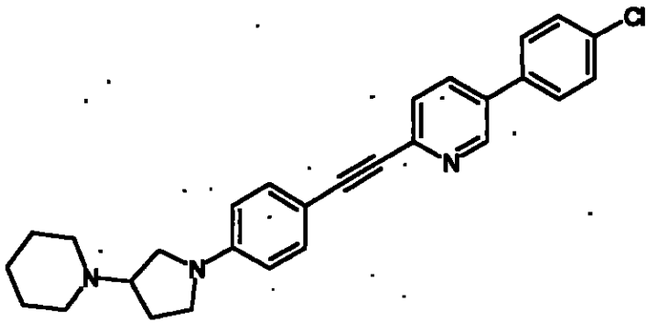
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-spiro[piperidin-4,2'(1H')-chinazolin]-4'(3'H)on

(110)



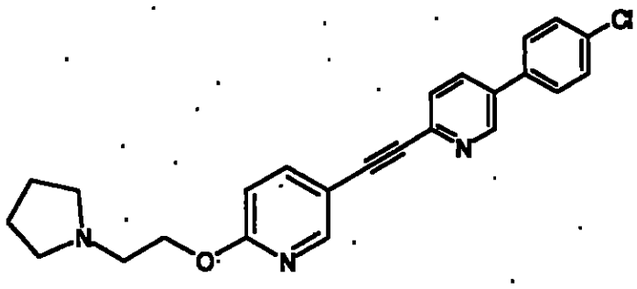
4-[[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-phenol

(111)



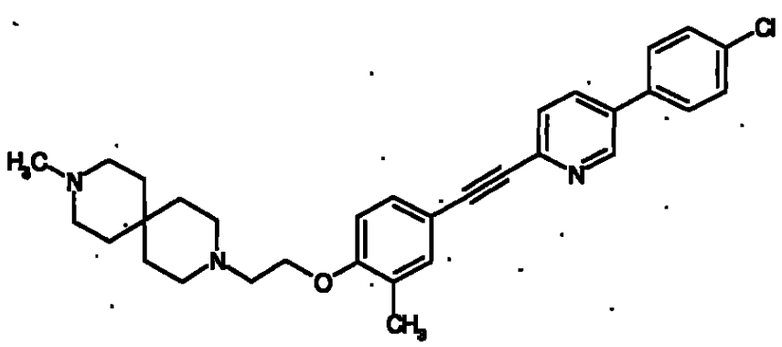
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethinyl]-pyridin

(112)



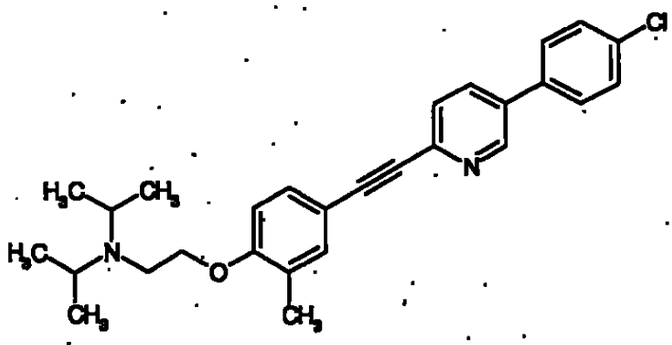
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethynyl]-pyridin

(113)



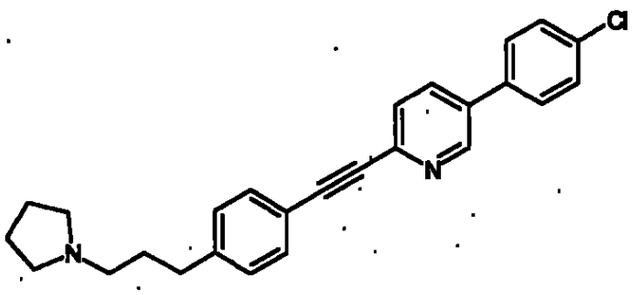
3-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan

(114)



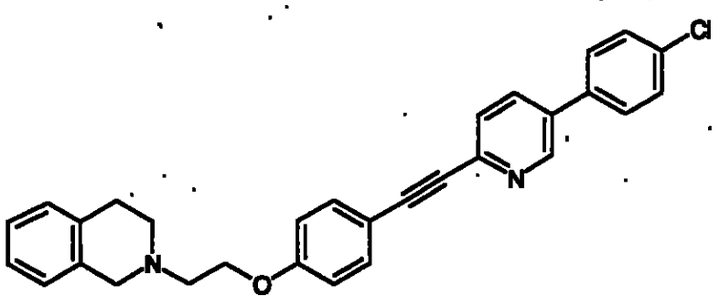
(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-diisopropyl-amin

(115)



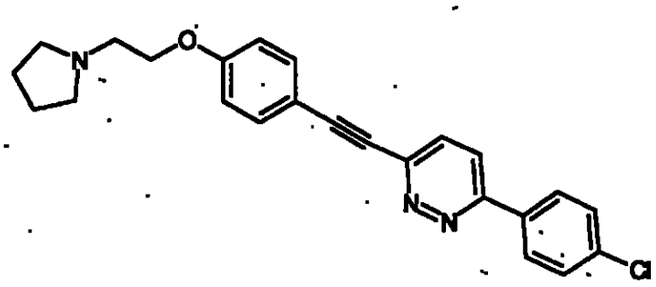
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethinyl]-pyridin

(116)



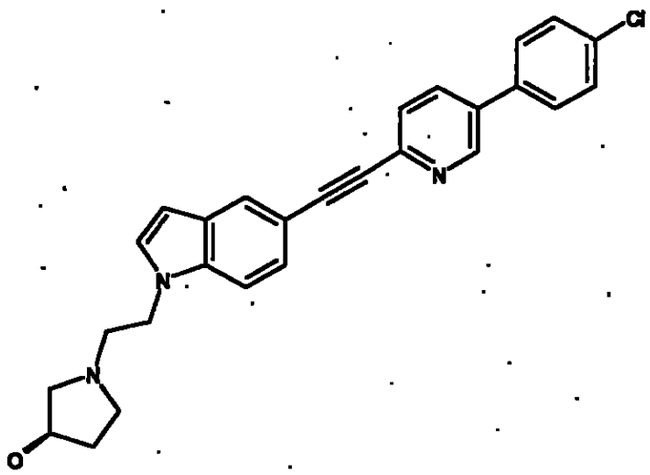
2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

(117)



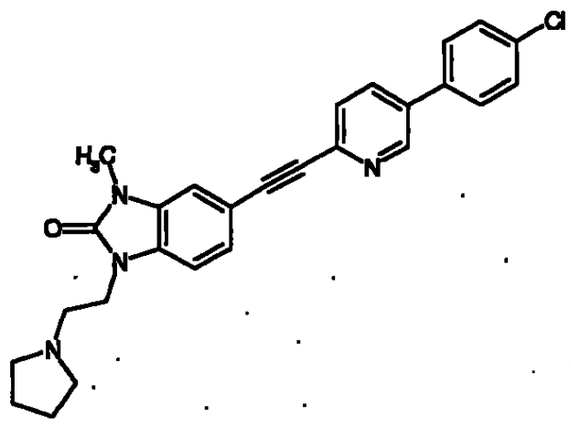
3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridazin

(118)



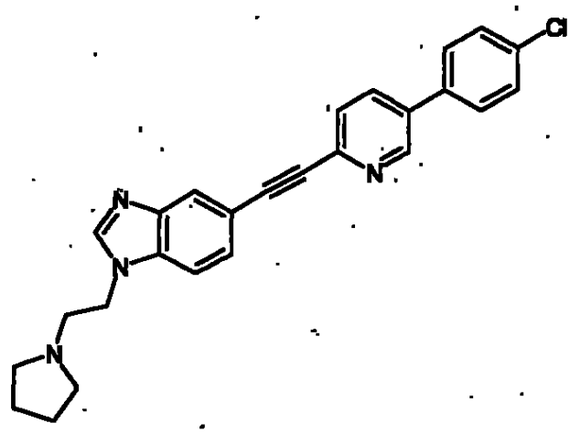
(R)-1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(119)



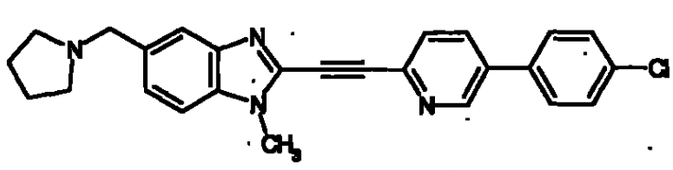
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

(120)



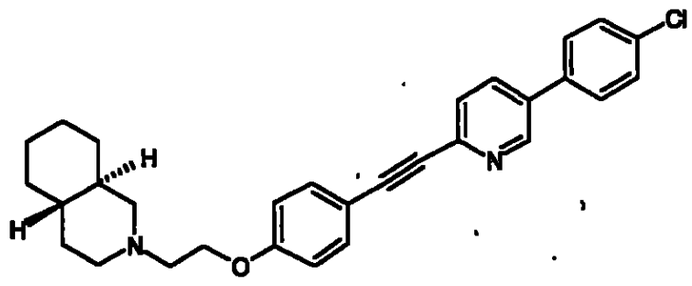
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol

(121)



2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol

(122)



trans-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-decahydro-isochinolin

einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

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

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

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

Die Bezeichnung C_{1-n}-Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), 1-Methyl-ethylen ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-Dimethyl-ethylen ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-Prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-Methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-Methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

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

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

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

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

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

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

Adamantyl, etc.. Vorzugsweise umfasst der Begriff C_{3-7}-Cycloalkyl gesättigte monocyclische Gruppen.

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

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

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

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

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

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzfuranyl, Benzthiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinozilinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl,

Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten heterocyclischen, aromatischen Ringsysteme, insbesondere die oben aufgezählt sind. Beispiele solcher partiell hydrierten Ringsysteme sind 2,3-Dihydrobenzfuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

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

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

Der Begriff "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den vollständig ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden, lediglich teilweise ungesättigten Gruppen, insbesondere ein- und zweifach ungesättigte Gruppen.

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

Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16}-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16}-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder

Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C_{1-6}-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{2-4}-alkoxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxy-C_{2-4}-alkoxy-C_{2-4}-alkoxycarbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

R_e eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{5-7}-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3}-alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{5-7}-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_g ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

In den beiden nachfolgenden Reaktionsschemata A und B wird die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen A.5 und B.5 dargestellt, wobei R^1, R^2, X, Y, Z, W, A und B eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen aufweisen. Im Reaktionsschema A besitzt die Gruppe Y die Bedeutung einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe, während im Reaktionsschema B die Gruppe A eine Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe bedeutet. Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Iod, besonders bevorzugt Iod.

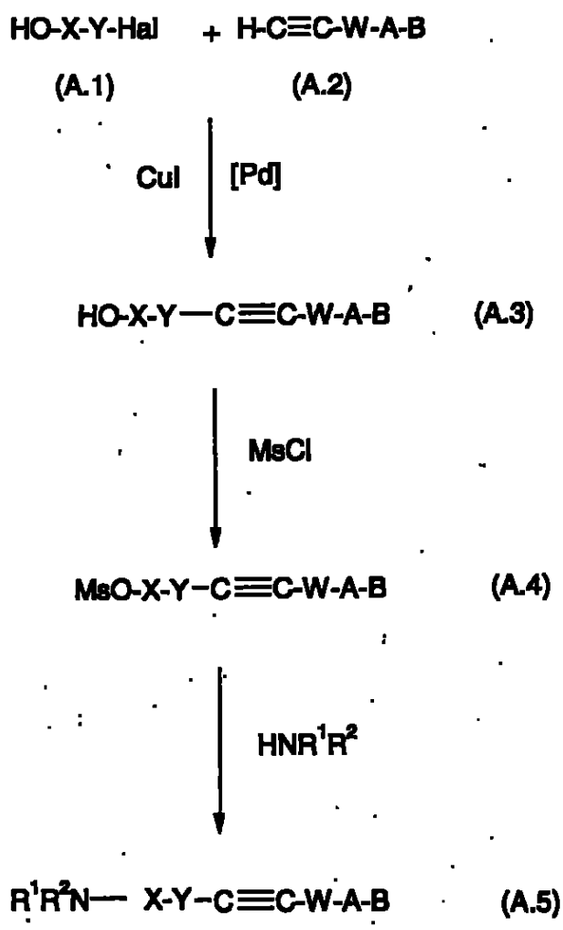
Gemäß Reaktionsschema A wird die Halogenverbindung A.1 mit der Alkinverbindung A.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt.
Eine hierbei bevorzugte Menge an Kupfer(I)iodid liegt im Bereich von 1 bis 15 mol%, insbesondere von 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1.
Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$. Der Palladium-Katalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 mol%, insbesondere 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1 eingesetzt.
Geeignete Basen sind insbesondere Amine, wie beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, sowie Cs_2CO_3. Die Base wird vorzugsweise mindestens in equimolarer Menge bezogen auf das Edukt A.1, im Überschuss oder auch als Lösungsmittel eingesetzt. Des weiteren sind geeignete Lösungsmittel Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von etwa 2 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

Die erhaltene Alkinverbindung A.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind dem Fachmann als solche bekannt. Vorteilhafte Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise

Dichlormethan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise in einem Bereich von 0 bis 30°C.

Die das Methansulfonat-Derivat A.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derviat A.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin H-NR^1R^2 zu dem Endprodukt A.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Besitzt das Amin H-NR^1R^2 eine weitere primäre oder sekundäre Aminfunktion, so wird diese vorteilhaft vorher mit einer Schutzgruppe versehen, die nach beendeter Reaktion unter Verwendung literaturbekannter Verfahren wieder abgespalten werden kann. Das so erhaltene Produkt kann beispielsweise durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in die Salzform überführt werden. Ein hierbei bevorzugtes molares Verhältnis des Derivats A.4 zur Aminverbindung liegt im Bereich von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5. Geeignete Lösungsmittel sind Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung zum Produkt A.5 erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

Reaktionsschema A:

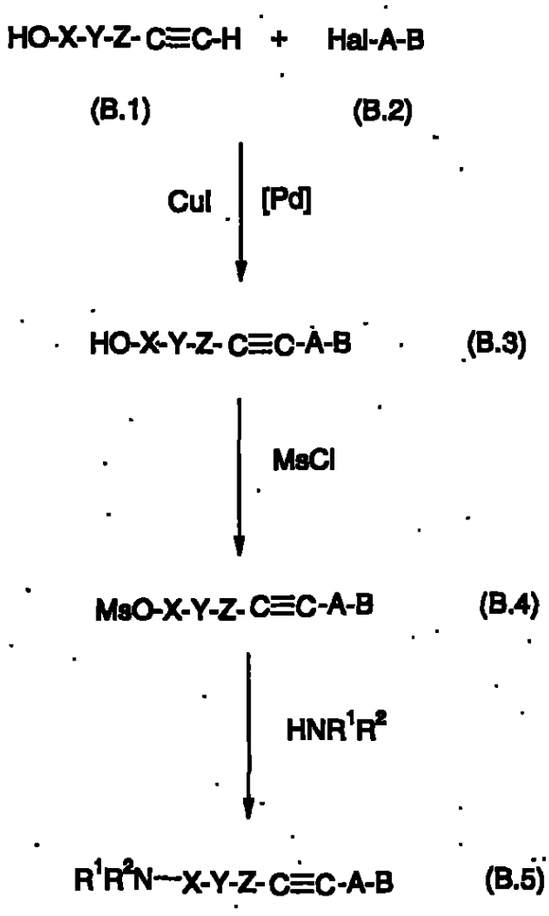


Gemäß Reaktionsschema B wird die Halogenverbindung B.2 mit der Alkinverbindung B.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Die erhaltene Alkinverbindung B.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind wiederum dem zu Schema A Gesagtem zu entnehmen.

Die das Methansulfonat-Derivat B.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derviat B.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin H-NR^1R^2 zu dem Endprodukt B.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Auch hier finden die Ausführungen zu Schema A Anwendung.

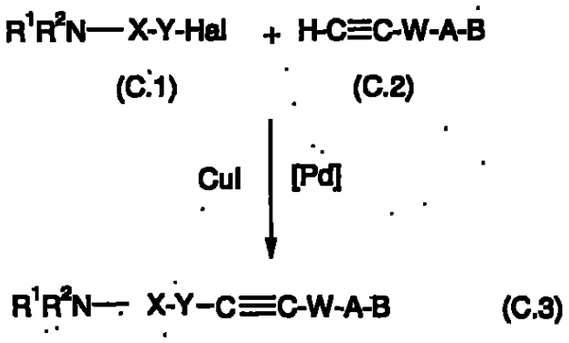
Reaktionschema B:



Gemäß dem weiteren Reaktionsschema C wird die Halogenverbindung C.1 mit der Alkinverbindung C.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu

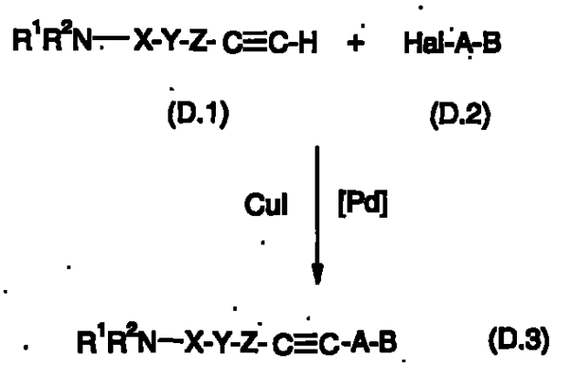
dem Produkt C.3 umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Reaktionsschema C:



Eine hierzu alternative Synthese ist in dem Reaktionsschema D dargestellt. Hiernach wird die Halogenverbindung D.2 mit der Alkinverbindung D.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt D.3 umgesetzt. Auch hier sind die Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, den Erläuterungen zu Reaktionsschema A zu entnehmen.

Reaktionsschema D:



Die Umsetzungen gemäß der Schemata A, B, C und D sind besonders vorteilhaft mit den entspechenden Iod-Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 durchzuführen. Für den Fall, dass Hal in den Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 Brom bedeutet, ist es

vorteilhaft diese zuvor in die entsprechende Iodverbindung zu überführen. Ein hierbei besonders vorteilhaftes Verfahren ist die Aryl-Finkelstein-Reaktion (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845). So kann beispielsweise die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 mit Natriumiodid in Gegenwart von *N,N'*-Dimethyl-ethylendiamin und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zur entsprechenden Iodverbindung umgesetzt werden. Ein hierbei vorteilhaftes molaren Verhältnis der Halogenverbindung zu Natriumiodid ist 1 : 1,8 bis 1 : 2,3. *N,N'*-Dimethyl-ethylendiamin wird vorteilhaft in einem molaren Verhältnis von 10 bis 30 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 eingesetzt. Bevorzugte Mengen an Kupfer(I)iodid liegen im Bereich von 5 bis 20 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2. Ein hiebei geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise 1,4-Dioxan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis 110°C. Die Umsetzung ist nach 2 bis 72 Stunden im wesentlichen beendet.

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

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

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (–)-Weinsäure, (+)-

oder (–)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (–)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

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

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

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder

Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, insbesondere des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

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

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

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Obesitas umfasst vorallem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphyseale Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas, symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärer

Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,

- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

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

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α-Glucosidase Inhibitoren, β3 Adreno Rezeptor Agonisten.

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

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

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

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

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

α-Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

β_3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

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

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

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-501, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate; Memantine, Pimagedine (ALT-711).

Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Balamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas umfassen Lipstatin.

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokinin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Calcium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Calcium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.

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

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

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

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Obesitas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Haminkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^{1}H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX™, 35-70 my) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A und B)

Symmetry 300 (Waters), 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methode C)

Methode A: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min

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

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

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

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

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

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

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

CDI	Carbonyldiimidazol
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
Fp	Schmelzpunkt
l.vac.	Im Vakuum
MeOH	Methanol
PE	Petrolether
PPh_3	Triphenylphosphan
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Versuchsvorschrift I (Sonogashira Kupplungen)

Unter Argonatmospäre werden zu einer Lösung des Aryl- oder Heteroaryliodids oder -bromids (1.0 eq) und des Alkins (1.05 eq) in THF oder DMF nacheinander ein geeigneter Palladium-Katalysator (z.B. $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 mol%), $Pd(CH_3CN)Cl_2$ (5 mol%) oder Pd(dppf)Cl_2 (5 bzw. 10 mol%)); eine geeignete Base (z.B. Cäsiumcarbonat (1.5 eq) oder Triethylamin (1.5 eq.)) und CuI (5 bzw. 10 mol%) gegeben. Die Reaktionslösung wird zwischen 2-24 h bei RT bis 90°C gerührt, filtriert und das Lösungsmittel l.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder durch Aufreinigung mittels HPLC-MS.

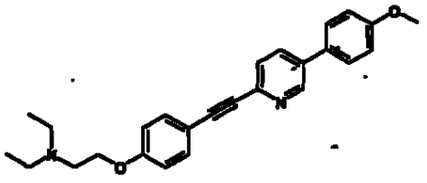
Allgemeine Versuchsvorschrift II (Brom-Iod Austausch)

Zu einer Lösung des Aryl- oder Heteroarylbromids (1.0 eq.) in 1,4-Dioxan unter Argon werden nacheinander NaI (2.0 eq), N,N'-Dimethyl-ethylendiamin (0.2 eq.) und CuI (0.1

eq.) gegeben. Die Reaktion wird 2-72 h bei RT bis 110°C gerührt und dann mit NH_3 verdünnt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Falls notwendig erfolgt die weitere Reinigung durch Säulenchromatographie.

Beispiel 1

Diethyl-(2-[4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy]-ethyl)-amin



1a [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Eine Suspension von 31.4 g (178 mmol) 4-Bromphenol, 30.6 g (178 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 61.5 g (445 mmol) K_2CO_3 in 300 mL DMF wird 8 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nochmals mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 28.0 g (58% d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrNO$ (M= 272,187)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 272/274 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 272/274

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1b Diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Mischung aus 5.44 g (20 mmol) [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin, 3.11 mL (22 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan, 462 mg (0.4 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 76 mg (0.4 mmol) CuI in 50 mL Piperidin 21 h bei 70°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (24% d. Theorie)

$C_{17}H_{27}NOSi$ (M= 289,497)

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

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

1c Diethyl-[2-(4-ethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 1.4 g (4.8 mmol) Diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin in 50 mL THF mit 1.68 g (5.3 mmol) TBAF versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 0.5 g (47% d. Theorie)

$C_{14}H_{19}NO$ (M= 217,314)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 218 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 218

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

1d {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin

Eine Mischung aus 500 mg (2.30 mmol) Diethyl-[2-(4-ethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin, 545 mg (2.30 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 161 mg (0.23 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 13 mg (0.07 mmol) CuI, 2 mL Ethyldiisopropylamin und 2 mL Diisopropylamin in 50 mL DMF wird 20 h bei 100°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (23% d. Theorie)

$C_{19}H_{21}BrN_2O$ (M= 373,296)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 373/375 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 373/375

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1e Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-amin

Eine Mischung aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin, 163 mg (1.07 mmol) 4-Methoxy-phenylboronsäure, 31 mg (0.03 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 0.27 mL einer 2 M wässrigen Na_2CO_3-Lösung in 5 mL 1,4-Dioxan wird 20 h bei 110°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und mit Diisopropylether nachgewaschen.

Ausbeute: 30 mg (14% d. Theorie)

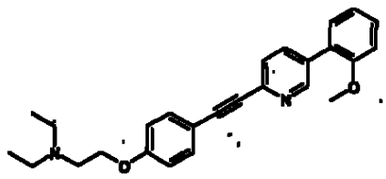
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M= 400,525)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 401 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 401

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 1.1

Diethyl-(2-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-amin



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 163 mg (1.07 mmol) 2-Methoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 40 mg (14% d. Theorie)

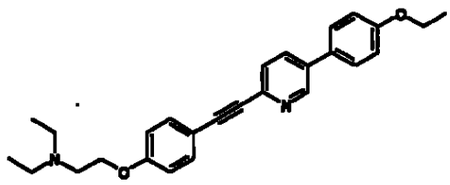
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M= 400,525)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 401 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 401

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 1.2

(2-{4-[5-(4-Ethoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 178 mg (1.07 mmol) 4-Ethoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 83 mg (37% d. Theorie)

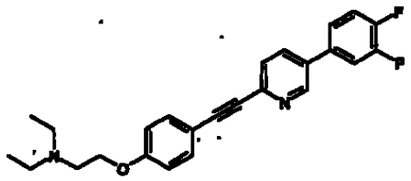
$C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M= 414,552)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 414 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 414

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 1.3

(2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 169 mg (1.07 mmol) 3,4-Difluor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 35 mg (16% d. Theorie)

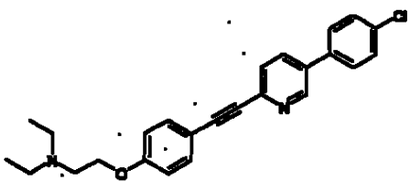
$C_{25}H_{24}F_2N_2O$ (M= 406,480)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 407 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 407

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 1.4

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 167 mg (1.07 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 51 mg (24% d. Theorie)

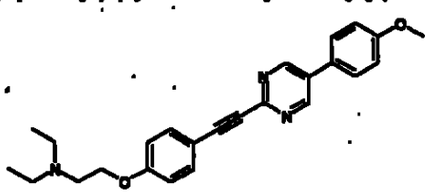
$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M= 404,944)

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

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 1.5

Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-amin



Analog Beispiel 1d wird aus 434 mg (2.0 mmol) Diethyl-[2-(4-ethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin und 441 mg (2.0 mmol) 2-Chlor-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 100 mg (13% d. Theorie)

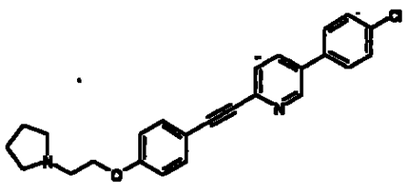
$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (M= 401,513)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 402 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 402

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 1.6

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



1.6a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Eine Suspension von 22 g (100 mmol) 4-Iodphenol, 17 g (100 mmol) 1-(2-Chloro-ethyl)-pyrrolidin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 55.3 g (400 mmol) K_2CO_3 in 400 mL DMF

wird 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:1.5) gereinigt.

Ausbeute: 18.0 g (57% d. Theorie)

$C_{12}H_{16}INO$ (M= 317,172)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 318 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 318

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

1.6b 1-[2-(4-Trimethylsilanylethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Unter Stickstoffatmosphäre wird zu einer Mischung aus 14.3 g (45 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 1.04 g (0.9 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 171 mg (0.4 mmol) CuI in 140 mL Piperidin langsam 7.0 mL (49.5 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan gegeben (exotherme Reaktion) und 30 Minuten nachgerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 12.8 g (99% d. Theorie)

$C_{17}H_{25}NOSi$ (M= 287,481)

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

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1.6c 1-[2-(4-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 12.8 g (44.5 mmol) 1-[2-(4-Trimethylsilanylethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 200 mL THF mit 15.5 g (49.0 mmol) TBAF versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 9.6 g (100% d. Theorie)

$C_{14}H_{17}NO$ (M= 215,298)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 216 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 216

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

1.6d 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Eine Mischung aus 9.6 g (44.6 mmol) 1-[2-(4-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 10.6 g (44.6 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 626 mg (0.9 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 170 mg (0.9 mmol) CuCl und 12.6 mL Diisopropylamin in 500 mL THF wird 3 h bei 40°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.9 g (54% d. Theorie)

$C_{19}H_{19}BrN_2O$ (M= 371,280)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 371/373 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 371/373

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1.6e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Eine Mischung aus 2.97 g (8.0 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin, 2.50 g (16.0 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, 462 mg (0.4 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 8.0 mL einer 2M wässrigen Na_2CO_3-Lösung in 100 mL 1,4-Dioxan wird 4 h bei 100°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser/EtOAc (1/1,v/v) verrührt, über einen Glasfaserfilter abgesaugt, die organische Phase mit gesättigter, wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 1.95 g (60% d. Theorie)

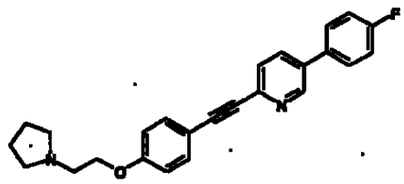
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M= 402,928)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405

R_f-Wert: 0.47 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.7

5-(4-Fluor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



Analog Beispiel 1.6e wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin und 224 mg (1.6 mmol) 4-Fluor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 37 mg (12% d. Theorie)

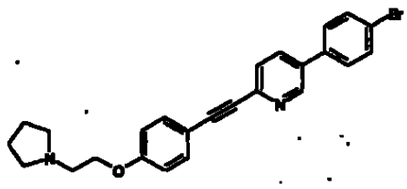
$C_{25}H_{23}FN_2O$ (M= 386,473)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 387 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 387

R_f-Wert: 0.41 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.8

5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



Analog Beispiel 1.6e wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin und 321 mg (1.6 mmol) 4-Brom-phenylboronsäure das Produkt erhalten. Die Reinigung erfolgt über neutralem Alox (Merck Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200my; Cyc/EtOAc 4:1). Das so erhaltene Produkt wird aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 40 mg (11% d. Theorie)

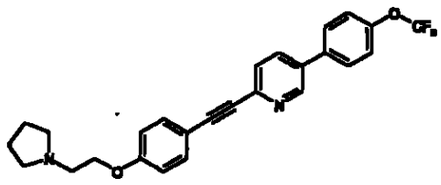
$C_{25}H_{23}BrN_2O$ (M= 447,379)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 447/449 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 447/449

R_f-Wert: 0.45 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.9

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-trifluormethoxy-phenyl)-pyridin



Analog Beispiel 1.6e wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin und 329 mg (1.6 mmol) 4-Trifluormethoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten. Die Reinigung erfolgt über neutralem Alox (Merck Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200my; Cyc/EtOAc 4:1). Das so erhaltene Produkt wird mit n-Hexan verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 190 mg (53% d. Theorie)

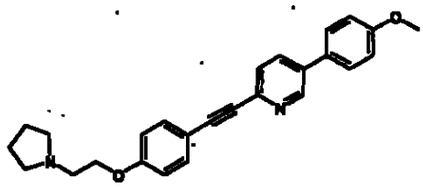
$C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ (M= 452,481)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 453 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 453

R_f-Wert: 0.46 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.10

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin



Analog Beispiel 1.9 wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin und 243 mg (1.6 mmol) 4-Methoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 115 mg (53% d. Theorie)

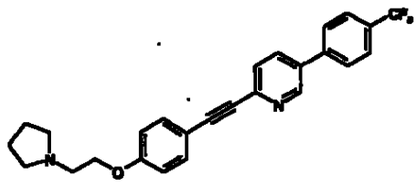
$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (M= 398,509)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 399 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 399

R_f-Wert: 0.30 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.11

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-pyridin



Analog Beispiel 1.9 wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin und 304 mg (1.6 mmol) 4-Trifluormethyl-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 150 mg (43% d. Theorie)

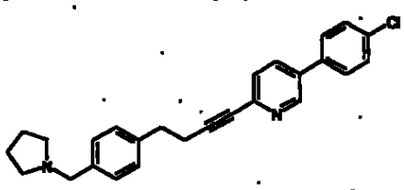
$C_{26}H_{23}F_3N_2O$ (M= 436,481)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 437 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 437

R_f-Wert: 0.45 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 2

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin



2a 1-(4-Brom-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 4.52 mL (55 mmol) Pyrrolidin und 10.3 mL (60 mmol) Ethyldiisopropylamin in 100 mL THF wird eine Lösung von 12.5 g (50 mmol) 4-Brombenzylbromid langsam zugetropft und über Nacht bei RT nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Man erhielt das Produkt als hellbraune Flüssigkeit, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 9.0 g (75% d. Theorie)

$C_{11}H_{14}BrN$ (M= 240,145)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 241/243 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 241/243

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

2b 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-in-1-ol

Eine Mischung aus 4.8 g (20.0 mmol) 1-(4-Brom-benzyl)-pyrrolidin, 1.75 mL (30.0 mmol) Propargylalkohol, 2.31 g (2.0 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 381 mg (2.0 mmol) CuI und 7.07 mL Diisopropylamin in 100 mL Acetonitril wird 14 h bei 60°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 1.55 g (36% d. Theorie)

$C_{14}H_{17}NO$ (M= 215,298)

ber.: MolpeaK $(M+H)^+$: 216 gef.: MolpeaK $(M+H)^+$: 216

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

2c 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol

Eine Lösung von 1.65 g (7.66 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-in-1-ol in 20 mL EtOH wird mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und im Autoklaven bei RT und 30 psi H_2 bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.81 g (48% d. Theorie)

$C_{14}H_{21}NO$ (M= 219,330)

ber.: MolpeaK $(M+H)^+$: 220 gef.: MolpeaK $(M+H)^+$: 220

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

2d 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyd

Zu einer Lösung von 780 mg (3.56 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol in 30 mL DCM werden 2.87 mL (35.56 mmol) Pyridin und 2.11 g (4.98 mmol) Dess-Martin Periodinan gegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt, dann auf 100 mL gesättigte, wässrige $NaHCO_3$-Lösung gegeben, erschöpfend mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 750 mg (97% d. Theorie)

2e 1-(4-But-3-inyl-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Mischung aus 760 mg (3.5 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyd und 970 mg (7.0 mmol) K_2CO_3 in 100 mL trockenem MeOH wird unter Argonatmosphäre 815 mg (4.2 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonsäure-dimethylester gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (27% d. Theorie)

$C_{15}H_{19}N$ (M= 213,325)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 214 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 214

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

2f 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

Eine Mischung aus 200 mg (0.94 mmol) 1-(4-But-3-inyl-benzyl)-pyrrolidin, 222 mg (0.94 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 13.2 mg (0.02 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 3.6 mg (0.02 mmol) CuI und 0.27 mL Diisopropylamin in 10 mL THF wird 4 h bei 40°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 110 mg (32% d. Theorie)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M= 369,308)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 369/371 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 369/371

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

2g 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

Eine Mischung aus 100 mg (0.27 mmol) 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin, 85 mg (0.54 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, 15.7 mg (0.014 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 0.28 mL einer 2 M wässrigen Na_2CO_3-Lösung in 10 mL 1,4-Dioxan wird 8 h bei 100°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das

Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand über neutralem Alox (ICN Alumina N + 5% H_2O; Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeengt, der Rückstand mit PE verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 12 mg (11% d. Theorie)

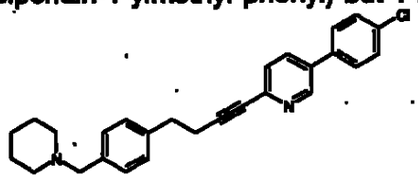
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M= 400,956)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403

R_f-Wert: 0.41 (Alox, Cyc/EtOAc 7:3)

Beispiel 2.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin



2.1a 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propionaldehyd

Zu einer Lösung von 15.0 g (62.2 mmol) 4-Iodbenzylalkohol in 100 mL DMF wird bei RT unter N_2-Atmosphäre 10.5 mL (152.8 mmol) Allylalkohol, 18.8 g (62.2 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid Monohydrat, 12.8 g (152.8 mmol) $NaHCO_3$ und 0.75 g (3.1 mmol) $Pd(OAc)_2$ gegeben und die Reaktionslösung 3 h auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit 250 mL EtOAc und 80 mL Wasser versetzt und über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Zum Filtrat werden 80 mL NaCl-Lösung gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 3:1 nach Cyc/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.43 g (72.7 % d. Theorie)

$C_{10}H_{12}O_2$ (M= 164,206)

ber.: Molpeak $(M+H-H_2O)^+$: 147 gef.: Molpeak $(M+H-H_2O)^+$: 147

Retentionszeit HPLC: 5.26 min (Methode A)

2.1b (4-But-3-inyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 5.0 g (30.4 mmol) 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propionaldehyd in 100 mL MeOH werden 8.5 g (61.5 mmol) K_2CO_3 gegeben und dann eine Lösung von 7.0 g (36.4 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonsäure-dimethylester in 50 mL MeOH zugetropft und bei RT 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 mL EtOAc verdünnt; mit 80 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.42 g (70.1 % d. Theorie)

$C_{11}H_{12}O$ (M= 160,218)

ber.: Molpeak $(M+H-H_2O)^+$: 143 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: $(M+H-H_2O)^+$: 143

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

2.1c (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-phenyl)-methanol

Unter Stickstoff-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 1.27 g (7.92 mmol) (4-But-3-inyl-phenyl)-methanol und 2.5 g (7.92 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin in 40 mL Triethylamin und 20 mL DMF 76 mg (0.4 mmol) CuI und 281 mg (0.4 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 65°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abgezogen, der Rückstand in wenig EtOAc und MeOH gelöst und chromatographisch an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 3:1 nach Cyc/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.48 g (53.6 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO$ (M= 347,848)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 348/350 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 348/350

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

2.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 75 mg (0.22 mmol) 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-phenyl)-methanol in 5 mL DCM werden 20 µL (0.26 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 45 µL (0.26 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschliessend werden 108 µL (1.09 mmol) Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird i.vac. eingeengt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

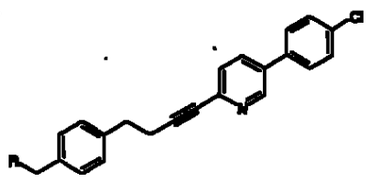
Ausbeute: 9.3 mg (53.6 % d. Theorie)

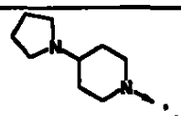
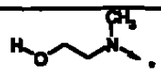
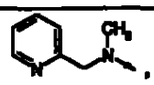
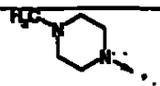
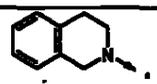
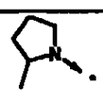
$C_{27}H_{27}ClN_2$ (M= 414,983)

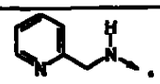
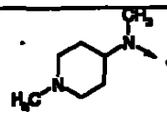
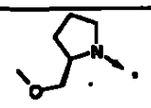
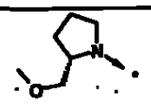
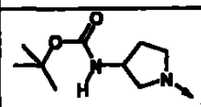
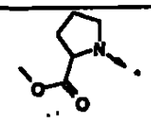
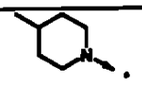
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 415/417 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 415/417

Retentionszeit HPLC: 7.62 min (Methode A)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 2.1d beschrieben hergestellt:

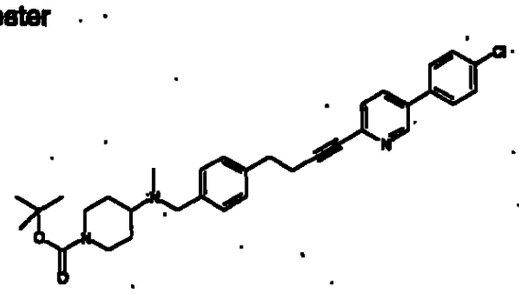


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massenspektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
2.2		19.3	$C_{28}H_{23}ClN_2$	387/389 $[M+H]^+$	7.04 (A)
2.3		24.4	$C_{31}H_{34}ClN_3$	484/486 $[M+H]^+$	5.96 (A)
2.4		13.1	$C_{25}H_{25}ClN_2O$	405/407 $[M+H]^+$	6.95 (A)
2.5		22.4	$C_{29}H_{28}ClN_3$	452/454 $[M+H]^+$	7.71 (A)
2.6		11.4	$C_{27}H_{28}ClN_3$	430/432 $[M+H]^+$	6.87 (A)
2.7		25.9	$C_{31}H_{27}ClN_2$	463/465 $[M+H]^+$	8.26 (A)
2.8		24.7	$C_{27}H_{27}ClN_2$	415/417 $[M+H]^+$	7.53 (A)

2.9		28.1	$C_{28}H_{24}ClN_3$	438/440 $[M+H]^+$	7.47 (A)
2.10		15.7	$C_{29}H_{32}ClN_3$	458/460 $[M+H]^+$	5.82 (A)
2.11		19.7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7.81 (A)
2.12		10.1	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7.83 (A)
2.13		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 $[M+H]^+$	8.18 (A)
2.14		25.1	$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$	459/461 $[M+H]^+$	7.56 (A)
2.15		23.8	$C_{28}H_{29}ClN_2$	429/431 $[M+H]^+$	8.18 (A)

Beispiel 2.16

4-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester



Hergestellt analog zu Beispiel 2.1d aus 75 mg (0.22 mmol) 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-phenyl)-methanol und 20 µL (1.09 mmol) 4-Methylamino-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester, wobei 7 Tage bei RT gerührt wird. Zur Vervollständigung der Reaktion wird erneut die beschriebene Reaktionssequenz mit der gleichen Menge an eingesetzten Reagentien wiederholt und nach 24 h Reaktionsdauer aufgearbeitet.

Ausbeute: 8.5 mg (7.2 % d. Theorie)

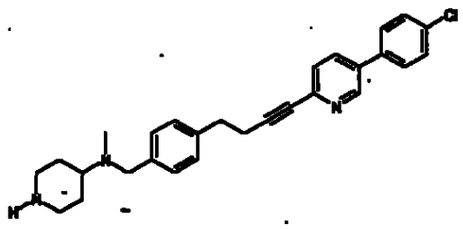
$C_{33}H_{38}ClN_3O_2$ (M= 544,143)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 544/546 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 544/546

Retentionszeit HPLC: 8.46 min (Methode A)

Beispiel 2.17

(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin



Zu einer Lösung von 35 mg (0.06 mmol) 4-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 3 mL DCM werden 0.5 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT 3 h gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 10 mL $NaHCO_3$-Lösung, extrahiert mit 20 mL DCM und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 8.0 mg (28.2 % d. Theorie)

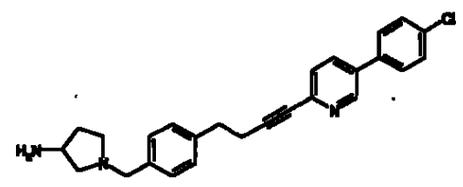
$C_{28}H_{30}ClN_3$ (M= 444,024)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 444/446 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 444/446

Retentionszeit HPLC: 5.83 min (Methode A)

Beispiel 2.18

1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-ylamin



Hergestellt analog Beispiel 2.17 aus 17 mg (0.03 mmol) [1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 2.13).

Ausbeute: 12.0 mg (87.4 % d. Theorie)

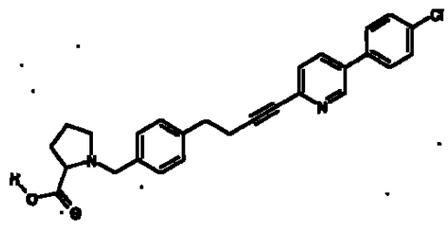
$C_{26}H_{26}ClN_3$ (M= 415,970)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 416/418 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 416/418

Retentionszeit HPLC: 5.83 min (Methode A)

Beispiel 2.19

1-(4-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl]-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure



Zu einer Lösung von 33 mg (0.07 mmol) 1-(4-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl]-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 2.14) in 5 mL MeOH werden 0.5 mL 1 M NaOH-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt mit 5 mL Wasser, extrahiert mit 10 mL EtOAc und sättigt die wässrige Phase mit NaCl, wobei das Produkt ausfällt. Man engt erneut i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit EtOH, filtriert und entfernt das Lösungsmittel.

Ausbeute: 30.0 mg (93.6 % d. Theorie)

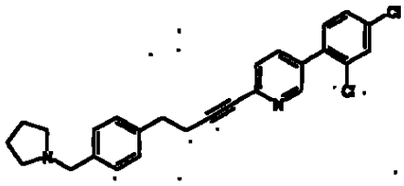
$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 444,966)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447

Retentionszeit HPLC: 7.28 min (Methode A)

Beispiel 2.20

5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin



2.20a [4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-phenyl]-methanol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 2.0 g (12.48 mmol) (4-But-3-inyl-phenyl)-methanol und 3.2 g (13.1 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 80 mL Triethylamin 130

mg (0.67 mmol) CuI und 300 mg (0.42 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abgezogen, der Rückstand in wenig DCM gelöst und chromatographisch an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 4:1 nach Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.76 g (66.6 % d. Theorie)

$C_{16}H_{14}BrNO$ (M= 316,20)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 316/318 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 316/318

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

2.20b 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 800 mg (2.53 mmol) {4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-phenyl}-methanol in 17 mL DCM werden 0.24 mL (3.04 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und dann eine Lösung von 0.52 mL Ethyldiisopropylamin in 3 mL DCM zugetropft. Man rührt weitere 30 min bei 0°C, gibt 0.51 mL (6.08 mmol) Pyrrolidin zu, erwärmt auf RT und hält das Reaktionsgemisch 5 h bei dieser Temperatur. Zur Vervollständigung der Reaktion werden nochmals 0.26 mL (3 mmol) Pyrrolidin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt mit 10 mL Wasser und 20 ml EtOAc, säuert mit 1 M HCl an und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit 2 M Na_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt, mit 20 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 630.0 mg (67.4 % d. Theorie)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M= 369,308)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 369/371 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 369/371

Retentionszeit HPLC: 6.08 min (Methode A)

2.20c 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

Zu einer Suspension von 60 mg (0.16 mmol) 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin und 63 mg (0.32 mmol) 2,4-Dichlorphenylboronsäure in 4 mL 1,4-Dioxan und 1 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung werden 10 mg (0.01 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 110°C gerührt. Man engt i.vac. ein und extrahiert den Rückstand zweimal mit jeweils 15 mL EtOH. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

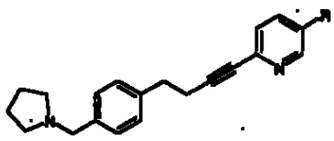
Ausbeute: 22.7 mg (32.2 % d. Theorie)

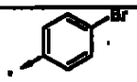
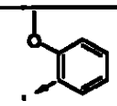
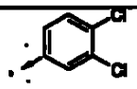
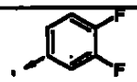
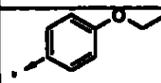
$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$ (M= 435,401)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 435/437/439 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 435/437/439

Retentionszeit HPLC: 5.53 min (Methode C)

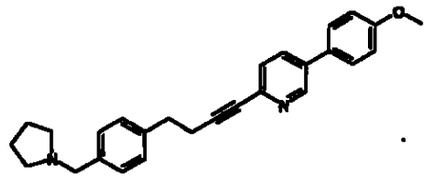
Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 2.20c beschrieben hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
2.21		13.0	$C_{26}H_{25}BrN_2$	445/447 $[M+H]^+$	5.53 (C)
2.22		41.4	$C_{27}H_{28}N_2O$	397 $[M+H]^+$	3.39 (C)
2.23		30.8	$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$	435/437/439 $[M+H]^+$	3.70 (A)
2.24		21.8	$C_{26}H_{24}F_2N_2$	403 $[M+H]^+$	7.21 (A)
2.25		7.5	$C_{28}H_{30}N_2O$	411 $[M+H]^+$	7.30 (A)

Beispiel 2.26

5-(4-Methoxy-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin



Hergestellt analog zu Beispiel 2.20c, nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL Wasser und 20 mL EtOAc versetzt, über einen Glasfaserfilter filtriert, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 17.4 mg (23.1 % d. Theorie)

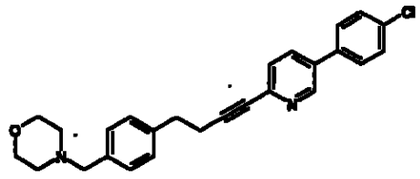
$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (M= 396,537)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 397 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 397

Retentionszeit HPLC: 8.15 min (Methode A)

Beispiel 2.27

4-(4-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl]-benzyl)-morpholin



2.27a 4-[4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-benzyl]-morpholin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 120 mg (0.38 mmol) {4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-phenyl}-methanol (Beispiel 2.20a) in 5 mL DCM werden 36 µL (0.46 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Man tropft langsam eine Lösung von 78 µL (0.46 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1 mL DCM zu, rührt weitere 30 min bei 0°C, gibt dann 80 µL (0.92 mmol) Morpholin zu, lässt auf RT erwärmen und hält das Reaktionsgemisch 2 h bei RT. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 20 mL EtOAc und 10 mL Wasser, säuert mit 1 M HCl an und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird mit 2 M Na_2CO_3-Lösung versetzt, mit 20 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das Produkt.

Ausbeute: 146 mg (100 % d. Theorie)

$C_{20}H_{21}BrN_2O$ (M= 385,307)

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

Retentionszeit HPLC: 5.92 min (Methode A)

2.27b 4-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-morpholin

Hergestellt analog Beispiel 2.20c aus 90 mg (0.23 mmol) 4-{4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-benzyl}-morpholin und 73 mg (0.47 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure.

Ausbeute: 17.5 mg (17.9 % d. Theorie)

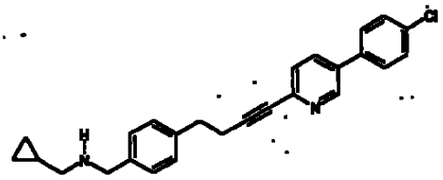
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

Retentionszeit HPLC: 7.51 min (Methode A)

Beispiel 2.28

(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin



2.28a (4-{4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 120 mg (0.38 mmol) {4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-phenyl}-methanol (Beispiel 2.20a) in 5 mL DCM werden 36 µL (0.46 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Man tropft langsam eine Lösung von 78 µL (0.46 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1 mL DCM zu, rührt weitere 30 min bei 0°C, gibt dann 70 µL (0.92 mmol) *C*-Cyclopropyl-methylamin zu, lässt auf RT erwärmen und hält das Reaktionsgemisch 21 h bei RT. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 78 µL *C*-Cyclopropyl-methylamin zugegeben und weiter 5.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 2:1 nach Cyc/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 70.0 mg (49.9 % d. Theorie)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M= 369,308)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 369/371 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 369/371

Retentionszeit HPLC: 6.55 min (Methode A)

2.28b (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 2.20c aus 65 mg (0.18 mmol) (4-[4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-inyl]-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin und 55 mg (0.35 mmol)) 4-Chlor-phenylboronsäure.

Ausbeute: 15.4 mg (21.8 % d. Theorie)

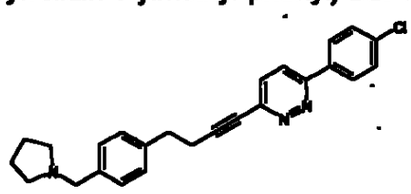
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M= 400,956)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403

Retentionszeit HPLC: 7.63 min (Methode A)

Beispiel 2.29

3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridazin



2.29a 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin

Unter Argon-Atmosphäre wird eine Lösung von 1.08 g (7.05 mmol) 3,6-Dichlor-pyridazin, 10 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und 80 mg (0.14 mmol) Chlor(di-2-norbornylphosphino)(2´-dimethylamino-1-1´-biphenyl-2-yl)palladium(II) in 150 mL 1,4-Dioxan auf 110°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 1.13 g (7.05 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 50 mL 1,4-Dioxan innerhalb von 2 h zugetropft und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 mL Wasser versetzt, mit 100 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 567 mg (35.7 % d. Theorie)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M= 225,079)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 225/227 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 225/227

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

2.29b 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridazin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 77 mg (0.34 mmol) 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin und 73 mg (0.34 mmol) 1-(4-But-3-inyl-benzyl)-pyrrolidin

(Beispiel 2e) in 4 mL DMF 0.1 mL (0.72 mmol) Triethylamin, 3 mg (0.02 mmol) CuI und 8 mg (0.01 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 20 min bei 100°C und 300 W in der Mikrowelle gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 mL Wasser versetzt, mit 10 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 6 mg (4.4 % d. Theorie)

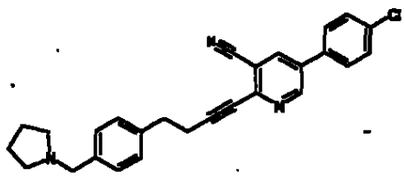
$C_{25}H_{24}BrN_3$ (M= 401,943)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 402/404 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 402/404

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 2.30

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-nicotinnitril



Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 50 mg (0.2 mmol) 2-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-nicotinnitril und 43 mg (0.2 mmol) 1-(4-But-3-inyl-benzyl)-pyrrolidin in 2 mL DMF und 5 mL (20 mmol) Triethylamin 1.9 mg (0.1 mmol) CuI und 7 mg (0.1 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei 50°C gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 6.5 mg (7.6 % d. Theorie)

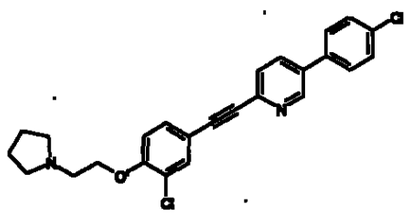
$C_{27}H_{24}BrN_3$ (M= 425,965)

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

Retentionszeit HPLC: 6.80 min (Methode A)

Beispiel 3.1:

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.1a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylamin

Zu einer Lösung aus 53.5 g (300 mmol) 2-Amino-5-brompyridin und 50.0 g (313 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 1.0 L 1,4-Dioxan und 250 mL Methanol unter Argon werden nacheinander 300 mL (600 mmol) einer 2 M Na_2CO_3-Lösung und 3.45 g (3.0 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei 110°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand in EtOAc und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 20:1).

Ausbeute: 47 g (76.5 % d. Theorie)

$C_{11}H_9ClN_2$ (M= 204,661)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 205/207 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 205/207

Retentionszeit HPLC: 5.15 min (Methode A)

3.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin

Zu einer Lösung von 38 g (190 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylamin in 400 mL Tetrachlorkohlenstoff in einem gegen Lichteinfluss geschützten Kolben werden 40.5 mL (33 mmol) *tert*-Butylnitrit und 54 g (210 mmol) Iod gegeben und die Mischung wird 72 h bei RT gerührt. Es werden weitere 40.5 mL (33 mmol) *tert*-Butylnitrit, 54 g (210 mmol) Iod und 100 mL DCM zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand in 125 mL EtOAc und 50 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird einmal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eine Nacht über Aktivkohle gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1).

Ausbeute: 35 g (58.4 % d. Theorie)

$C_{11}H_7ClIN$ (M= 315,543)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 316/318 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 316/318

R_f-Wert: 0.87 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

3.1c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethinyl-pyridin

Zu einer Lösung von 34 g (110 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin in 300 mL Acetonitril und 150 mL THF unter einer Argon-Atmosphäre werden nacheinander 34.9 mL (250 mmol) Triethylamin und 20.8 mL (150.0 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan gegeben. Dann werden 803 mg (1.10 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ und 209 mg (1.10 mmol) CuI zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird l.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 8:2).

Ausbeute: 15.3 g (48.7 % d. Theorie)

$C_{16}H_{16}ClNSi$ (M= 285,852)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 286/288 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 286/288

Retentionszeit HPLC: 7.10 min (Methode A)

3.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 5.8 g (20.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethinyl-pyridin in 200 mL DCM bei 0°C 6.6 g (21.0 mmol) TBAF zugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h gerührt, wobei die Reaktionstemperatur langsam auf RT ansteigt. Es wird auf 50 mL Wasser gegeben und die organische Phase wird viermal mit je 50 mL Wasser extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Das Lösungsmittel wird l.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 3.9 g (90.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_8ClN$ (M= 213,668)

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

R_f-Wert: 0.87 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

3.1e 1-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 207 mg (1.00 mmol) 4-Brom-2-chlor-phenol in 5 mL DMF wird 415 mg (3.00 mmol) K_2CO_3 und 170 mg (1.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid gegeben und das Gemisch 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL

EtOAc verdünnt, einmal mit 30 mL Wasser und zweimal mit je 30 mL halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 100 mg (32.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M= 304,616)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 304/306/308 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 304/306/308

Retentionszeit HPLC: 5.59 min (Methode A)

3.1f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 71 mg (0.33 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin und 100 mg (0.33 mmol) 1-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin, 11 mg (0.02 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und 2.9 mg (0.015 mmol) CuI zugegeben. Die Mischung wird 10 min bei 100 °C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 30 mL EtOAc verdünnt, zweimal mit halbgesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 12 mg (8.3 % d. Theorie)

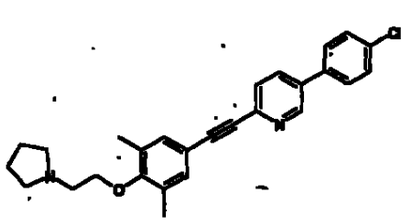
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M= 437,373)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 437/439/441 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 437/439/441

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 3.2

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.2a 1-[2-(4-Brom-2,6-dimethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 201 mg (1.00 mmol) 4-Brom-2,6-dimethyl-phenol und 170 mg (1.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 200 mg (67.1 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}BrNO$ (M= 298,226)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 298/300 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 298/300

Retentionszeit HPLC: 5.76 min (Methode A)

3.2b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Analog Beispiel 3.1f wird aus 200 mg (0.67 mmol) 1-[2-(4-Brom-2,6-dimethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 143 mg (0.67 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 5 mg (1.7 % d. Theorie)

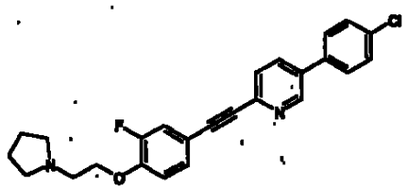
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430,982)

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

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 3.3

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.3a 1-[2-(4-Brom-2-fluor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) werden aus 0.57 mL (5.24 mmol) 4-Brom-2-fluor-phenol und 1.02 g (6.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.16 g (76.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}BrFNO$ (M= 288,162)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 288/290 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 288/290

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1).

3.3b 1-[2-(2-Fluor-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-fluor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (1.10 g, 3.82 mmol).

Ausbeute: 1.13 g (88.3 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}FINO$ (M= 335,162)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 336 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 336

Retentionszeit HPLC: 4.79 min (Methode A)

3.3c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(2-Fluor-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (300 mg, 0.90 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (201 mg, 0.94 mmol).

Ausbeute: 150 mg (39.8 % d. Theorie)

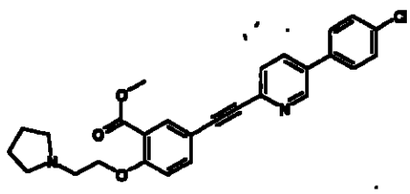
$C_{25}H_{22}ClFIN_2O$ (M= 420,918)

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

Retentionszeit HPLC: 7.18 min (Methode A)

Beispiel 3.4

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäure-methylester



3.4a 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

Analog Beispiel 3.1.e (Acetonitril statt DMF) wird aus 10.0 g (36.0 mmol) 5-Iod-salicylsäuremethylester und 6.12 g (36.0 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 12.0 g (88.8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}INO_3$ (M= 375,209)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 376 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 376

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.4b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester (3.0 g, 8.0 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (1.76 g, 8.24 mmol).

Ausbeute: 1.02 g (26.9 % d. Theorie)

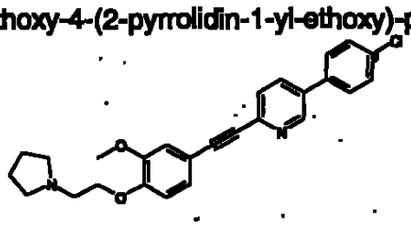
$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M= 460,965)

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

Retentionszeit HPLC: 7.49 min (Methode A)

Beispiel 3.5

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.5a 1-[2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 6.0 g (29.6 mmol) 4-Brom-2-methoxy-phenol und 5.63 g (33.1 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 3.96 g (44.6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}BrNO_2$ (M= 300,198)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 300/302 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 300/302

Retentionszeit HPLC: 4.67 min (Methode A)

3.5b 1-[2-(4-Iod-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (3.90 g, 13.0 mmol).

Ausbeute: 4.19 g (92.9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}INO_2$ (M= 347,198)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 348 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 348

Retentionszeit HPLC: 4.65 min (Methode A)

3.5c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (300 mg, 0.86 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (194 mg, 0.91 mmol).

Ausbeute: 106 mg (28.3 % d. Theorie)

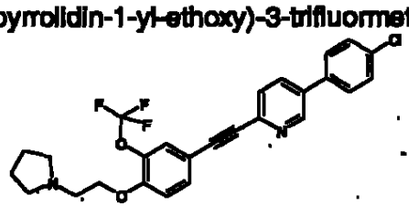
$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 432,954)

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

Retentionszeit HPLC: 7.44 min (Methode A)

Beispiel 3.6

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethoxy-phenylethinyl]-pyridin



3.6a 4-Brom-2-trifluormethoxy-phenol

Zu einer Lösung von 5.0 g (28.1 mmol) 2-Trifluormethoxy-phenol in 70 mL DCM wird bei -78°C 1.55 mL (30.3 mmol) Brom in 50 mL DCM tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und weitere 48 h gerührt. Dann werden 70 mL Na_2SO_3-Lösung zugegeben und so lange gerührt bis die orange Farbe verschwunden ist. Die Lösung wird mit DCM verdünnt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: PE nach PE:EtOAc 4:1).

Ausbeute: 5.36 g (74.3 % d. Theorie)

$C_7H_4BrF_3O_2$ (M= 257,008)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 255/257 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 255/257

Retentionszeit HPLC: 8.18 min (Methode A)

3.6b 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 2.0 g (7.78 mmol) 4-Brom-2-trifluormethoxy-phenol und 1.53 g (33.1 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 0.49 g (17.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO_2$ (M= 354,169)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 354/356 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 354/356

Retentionszeit HPLC: 5.82 min (Methode A)

3.6c 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (476 mg, 1.34 mmol).

Ausbeute: 540 mg (100.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}F_3INO_2$ (M= 401,170)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 402 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 402

Retentionszeit HPLC: 6.07 min (Methode A)

3.6d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethoxy-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (250 mg, 0.62 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (140 mg, 0.65 mmol).

Ausbeute: 116 mg (38.5 % d. Theorie)

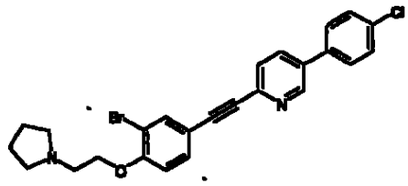
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M= 486,926)

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

Retentionszeit HPLC: 8.09 min (Methode A).

Beispiel 3.7

2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin



3.7a 2-Brom-4-Iod-phenol

Zu einer Lösung von 4.0 g (18.2 mmol) 4-Iod-phenol in 35 mL EtOAc wird bei RT 1.55 mL (30.3 mmol) Brom in 15 mL EtOAc tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt. Dann wird 75 mL Na_2SO_3-Lösung zugegeben und so lange gerührt bis die orange Farbe verschwunden ist. Die Lösung wird mit DCM verdünnt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Es wird eine 3.4:1.4:1.0 Mischung an 2-Brom-4-Iod-phenol : 2,4-Dibrom-phenol : 4-Brom-phenol erhalten, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute an 2-Brom-4-Iod-phenol: 2.60 g (47.9 % d. Theorie)

C_6H_4BrIO (M= 298,907)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 297/299 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 297/299

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7b 1-[2-(2-Brom-4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.0 g (1.15 mmol, 59%ig) 2-Brom-4-Iod-phenol und 626 mg (3.68 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten. Es wird eine 4.7:1.0:1.0 Mischung an 1-[2-(2-Brom-4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin : 1-[2-(2,4-Dibrom-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin : 1-[2-(2-Brom-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin erhalten, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute 1-[2-(2-Brom-4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin: 0.37 g (47.7 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}$ BrINO (M= 396,068)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 397/399 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 397/399

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7c 2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (278 mg, 0.34 mmol, 70%) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (110 mg, 0.52 mmol).

Ausbeute: 152 mg (64.3 % d. Theorie)

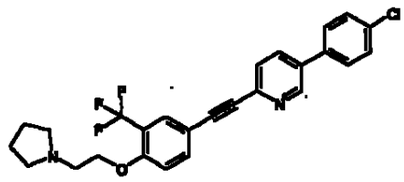
$C_{25}H_{22}BrClN_2O$ (M= 481,824)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 481/483/485 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 481/483/485

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.8

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylethinyl]-pyridin



3.8a 4-Brom-2-trifluormethyl-phenol

Eine Lösung von 3.0 g (11.8 mmol) 4-Brom-1-methoxy-2-trifluormethyl-benzol in 20 mL 1 M HBr in Eisessig wird 60 h bei 90°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 300 mL Wasser verdünnt, mit K_2CO_3 auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 40 mL viertel-gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.20 g (42.3 % d. Theorie)

$C_7H_4BrF_3O$ (M= 241,009)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 239/241 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 239/241

Retentionszeit HPLC: 8.37 min (Methode A)

3.8b 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.20 g (4.98 mmol) 4-Brom-2-trifluormethyl-phenol und 850 mg (5.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 400 mg (23.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}Br\,F_3NO$ (M= 338,170)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 338/340 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 338/340

Retentionszeit HPLC: 5.91 *min* (Methode A)

3.8c 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (400 mg, 1.18 mmol).

Ausbeute: 350 mg (76.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}F_3INO$ (M= 385,170)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 386 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 386

Retentionszeit HPLC: 6.01 min (Methode A)

3.8d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (180 mg, 0.47 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (83 mg, 0.39 mmol).

Ausbeute: 35 mg (19.1 % d. Theorie)

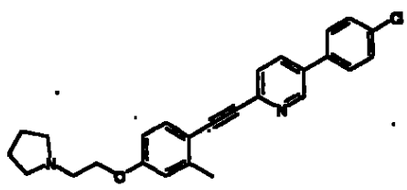
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O$ (M= 470,926)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 471/473 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 471/473

Retentionszeit HPLC: 8.23 min (Methode A)

Beispiel 3.9

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.9a 1-[2-(4-Brom-3-methyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 1.0 g (5.35 mmol) 4-Brom-3-methyl-phenol und 909 mg (5.35 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (79.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M= 284,199)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286

Retentionszeit HPLC: 3.64 min (Methode B)

3.9b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 80 mg (0.37 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin und 106 mg (0.37 mmol) 1-[2-(4-Brom-3-methyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 3.0 mL DMF in einer Argonatmosphäre werden nacheinander 0.13 mL (1.00 mmol) Triethylamin, 22 mg (0.02 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium und 3.7 mg (0.02 mmol) CuI gegeben. Die Mischung wird 15 min bei 100 °C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 30 mL EtOAc verdünnt, mit halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether verrieben. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 5.0 mg (3.2 % d. Theorie)

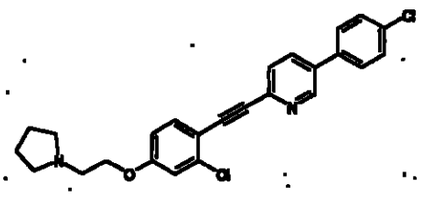
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.10

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.10a 1-[2-(4-Brom-3-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 820 mg (4.82 mmol) 4-Brom-3-chlor-phenol und 1.0 g (4.82 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (81.7 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M= 304,616)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 304/306/308 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 304/306/308

Retentionszeit HPLC: 3.69 min (Methode B)

3.10b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 80 mg (0.37 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin und 114 mg (0.37 mmol) 1-[2-(4-Brom-3-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.13 mL (1.00 mmol) Triethylamin, 22 mg (0.02 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium und 3.7 mg (0.02 mmol) CuI gegeben. Die Mischung wird 15 min bei 100 °C und 200 W in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 40 mL EtOAc verdünnt, zweimal mit halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether verrieben. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 12.0 mg (7.3 % d. Theorie)

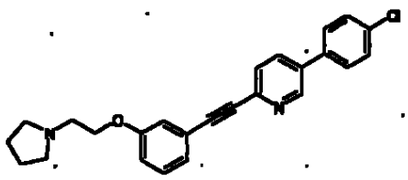
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M= 437,373)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 437/439/441 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 437/439/441

Retentionszeit HPLC: 4.91 min (Methode B)

Beispiel 3.11

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.11a 1-[2-(3-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 1.06 g (4.82 mmol) 3-Iod- phenol und 820 mg (4.82 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (78.5 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}INO$ (M= 317,172)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 318 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 318

Retentionszeit HPLC: 5.01 min (Methode A)

3.11b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(3-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (119 mg, 0.37 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 14 mg (9.3 % d. Theorie)

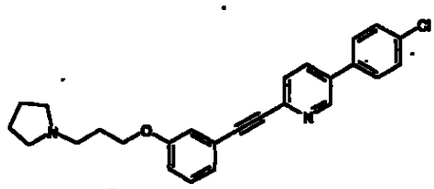
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M= 402,928)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405

Retentionszeit HPLC: 4.07 min (Methode A)

Beispiel 3.12

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.12a 1-[3-(3-Iod-phenoxy)-propyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 2.7 g (12.2 mmol) 3-Iod-phenol und 1.80 mg (12.2 mmol) *N*-(3-Chlorpropyl)-pyrrolidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 3.60 g (89.2 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}INO$ (M= 331,199)

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

Retentionszeit HPLC: 5.42 min (Methode A)

3.12b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[3-(3-Iod-phenoxy)-propyl]-pyrrolidin (124 mg, 0.37 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 54 mg (34.6 % d. Theorie)

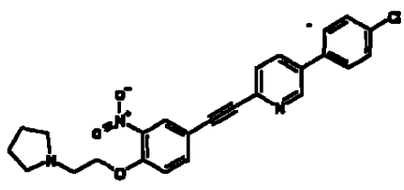
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 416/418 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 416/418

Retentionszeit HPLC: 4.99 min (Methode B)

Beispiel 3.13

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.13a 1-[2-(4-Brom-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 10.5 g (48.2 mmol) 4-Brom-3-nitro-phenol und 8.2 mg (48.2 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.0 g (6.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ (M= 315,17)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 315/317 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 315/317

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.13b 1-[2-(4-Iod-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (1.0 g, 2.22 mmol).

Ausbeute: 600 mg (74.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}IN_2O_3$ (M= 362,17)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 363 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 363

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.13c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (600 mg, 1.66 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (383 mg, 1.70 mmol).

Ausbeute: 100 mg (13.1 % d. Theorie)

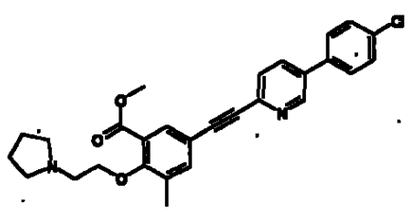
$C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ (M= 447,93)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 448/450 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 448/450

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.14

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester



3.14a 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 4.0 g (24.1 mmol) 2-Hydroxy-3-methyl-benzoesäuremethylester, 3.6 g (24.1 mmol) NaI, 0.96 g (24.1 mmol) NaOH in 100 mL MeOH wird bei -5°C über 40 min 14.9 mL (24.1 mmol) Natriumhypochlorit-Lösung (10 Gewichtsprozent in Wasser) zugetropft. Die Reaktion wird 30 min bei -5°C und 5 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand wird in 80 mL Wasser und 50 mL DCM aufgenommen. Nach Sättigung der organischen Phase mit NaCl wird diese zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.25 g (108 % d. Theorie)

$C_8H_7IO_3$ (M= 278,048)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 279 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 279

Retentionszeit HPLC: 8.41 min (Methode A)

3.14b 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoesäuremethylester

Eine Lösung von 2.0 g (7.19 mmol) 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoesäure in 5.0 mL Thionylchlorid (69.0 mmol) wird 20 min bei 80°C gerührt. Thionylchlorid wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 20 mL MeOH versetzt und 20 min bei RT gerührt. Das

Produkt fällt aus der Reaktion aus. MeOH wird bis auf 5 mL i.vac. entfernt und der Rückstand wird abgesaugt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 1.14 g (54.3 % d. Theorie)
$C_9H_9IO_3$ (M= 292,075)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 291 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 291
R_f-Wert: 0.96 (Kieselgel, EtOAc)

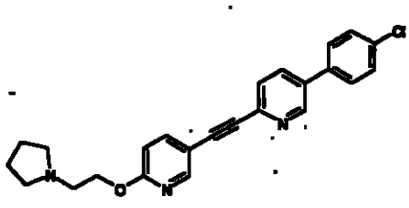
3.14c 5-Iod-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester
Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.1 g (3.77 mmol) 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoesäure-methylester und 641 mg (3.77 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.
Ausbeute: 347 mg (23.7 % d. Theorie)
$C_{15}H_{20}INO_3$ (M= 389,236)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 390 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 390
Retentionszeit HPLC: 6.20 min (Methode A)

3.14d 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester (150 mg, 0.39 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (112 mg, 0.53 mmol).
Ausbeute: 31 mg (17.1 % d. Theorie)
$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 474,992)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 475/477 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 475/477
Retentionszeit HPLC: 8.11 min (Methode A)

Beispiel 3.15
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethinyl]-pyridin



3.15a 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin

Zu einer Lösung von 0.76 mL (6.14 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin in 20 mL DMF werden bei RT 280 mg (7.00 mmol, 60%) NaH gegeben. Die Reaktionslösung wird 45 min bei RT gerührt und dann 1.35 g (5,53 mmol) 2,5-Dibrompyridin zugegeben. Die Lösung wird 16 h bei 70°C gerührt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in 100 mL EtOAc und 50 mL Wasser aufgenommen und die organische Phase wird mit 40 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 1:1 nach EtOAc).

Ausbeute: 926 mg (61.8 % d. Theorie)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M= 271,159)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 271/273 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 271/273

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

3.15b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin (90 mg, 0.33 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 19 mg (13.8 % d. Theorie)

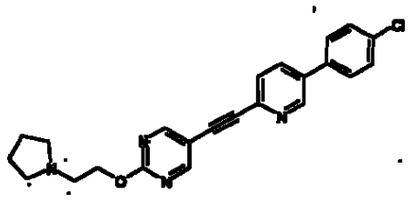
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M= 403,915)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.16

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin



3.16a 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin

Zu einer Lösung von 0.17 mL (1.38 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin in 10 mL THF werden bei RT 50 mg (1.15 mmol, 60%) NaH gegeben. Die Reaktionslösung wird 15 min bei RT gerührt und dann werden 200 mg (1.03 mmol) 5-Brom-2-chlorpyrimidin zugegeben. Die Lösung wird 16 h bei RT gerührt. 10 mL Wasser werden zugegeben und die wässrige Phase mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1).

Ausbeute: 200 mg (71.1 % d. Theorie)

$C_{10}H_{14}BrN_3O$ (M= 272,147)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 272/274 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 272/274

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.16b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 56 mg (0.26 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin und 71 mg (0.26 mmol) 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.11 mL (0.79 mmol) Triethylamin, 7 mg (0.01 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium und 1.3 mg (0.01 mmol) CuI gegeben. Die Mischung wird 20 min bei 100 °C und 300 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 7 mg (6.6 % d. Theorie)

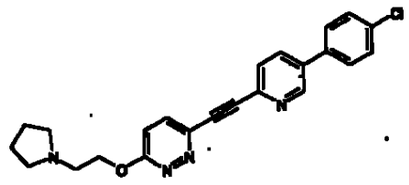
$C_{23}H_{21}ClN_4O$ (M= 404,903)

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

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.17

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin



3.17a 3-Chlor-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin

Zu einer Lösung von 0.50 mL (4.04 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin in 50 mL THF werden bei 0°C 175 mg (4.01 mmol, 55%) NaH gegeben. Die Reaktionslösung wird 60 min gerührt und dabei auf RT erwärmt. 500 mg (3.26 mmol) 3,6-Dichlor-pyridazin werden zugegeben. Die Lösung wird 5 h bei RT gerührt. 50 mL Wasser werden zugegeben und die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1).

Ausbeute: 652 mg (87.9 % d. Theorie)

$C_{10}H_{14}ClN_3O$ (M= 227,696)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 228/230 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 228/230

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.17b 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 57 mg (0.27 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin und 61 mg (0.26 mmol) 3-Chlor-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.11 mL (0.79 mmol) Triethylamin, 4 mg (0.01 mmol) Chlor(di-2-norbornylphosphino)(2'-dimethylamino-1-1'-biphenyl-2-yl)palladium(II) und 1.2 mg (0.01 mmol) CuI gegeben. Die Mischung wird 20 min bei 100 °C und 300 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 3 mg (2.9 % d. Theorie)

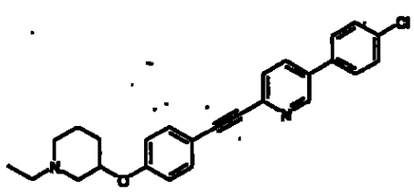
$C_{23}H_{21}ClN_4O$ (M= 404,903)

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

Retentionszeit HPLC: 6.39 min (Methode A)

Beispiel 3.18

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.18a 3-(4-Brom-phenoxy)-1-ethyl-piperidin

Zu einer Lösung von 289 mg (1.00 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol und 0.27 mL (2.00 mmol) N-Ethyl-3-hydroxypiperidin in 1.0 mL Toluol werden 652 mg (2.00 mmol) Cäsiumcarbonat, 36 mg (0.20 mmol) 1,10-Phenanthrolin und 19 mg (0.10 mmol) CuI gegeben. Die Reaktionsmischung wird 36 h bei 110°C gerührt und dann mit 10 mL Wasser und 10 mL EtOAc versetzt. Nach Filtration wird die wässrige Phase mit 10 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc).

Ausbeute: 100 mg (35.2 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M= 284,199)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc)

3.18b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 3-(4-Brom-phenoxy)-1-ethyl-piperidin (90 mg, 0.32 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (68 mg, 0.32 mmol).

Ausbeute: 24 mg (18.1 % d. Theorie)

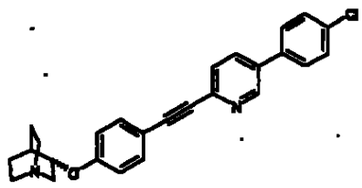
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.19

(*S*)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan



3.19a *(S)*-3-(4-Brom-phenoxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan

Analog Beispiel 3.18a wird aus 577 mg (2.00 mmol) 1-Brom-4-Iodbenzol und 254 mg (2.00 mmol) *(S)*-(+)-3-Hydroxychinuclidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 170 mg (30.1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrNO$ (M= 282,183)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 282/284 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 282/284

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.19b *(S)*-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus *(S)*-3-(4-Brom-phenoxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (170 mg, 0.62 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (100 mg, 0.47 mmol).

Ausbeute: 3.4 mg (1.8 % d. Theorie)

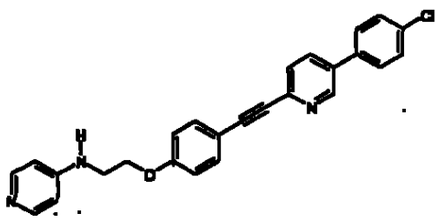
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M= 414,939)

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

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.20

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyridin-4-yl-amin



3.20a Pyridin-4-yl-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 1.50 g (7.72 mmol) Pyridin-4-yl-carbaminsäure-*tert*-butylester in 80 mL DMF wird bei 0°C 309 mg (7.72 mmol, 60%) NaH gegeben. Die Reaktion wird 1 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. 2.09 g (10.00 mmol) 2-(2-Bromethoxy)tetrahydro-*2H*-pyran in 20 mL DMF wird innerhalb von 10 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt und mit 50 mL Wasser und 100 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyc/EtOAc 7:3).

Ausbeute: 1.08 g (43.4 % d. Theorie)

$C_{17}H_{26}BrN_2O_4$ (M= 322,408)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 8:2)

3.20b 2-(Pyridin-4-ylamino)-ethanol

Zu einer Lösung von 1.08 g (3,35 mmol) Pyridin-4-yl-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in DCM wird bei 0°C Trifluoressigsäure zugegeben, auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt und mit gesättigter K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit 50 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3,9:1:0.1).

Ausbeute: 120 mg (25.9 % d. Theorie)

$C_7H_{10}N_2O$ (M= 138,171)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 139 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 139

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.20c [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin

Analog Beispiel 3.18a wird aus 251 mg (0.87 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol und 120 mg (0.86 mmol) 2-(Pyridin-4-ylamino)-ethanol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 90 mg (35,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{13}BrN_2O$ (M= 293,165)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 293/295 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 293/295

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.20d [2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin (90 mg, 0.31 mmol).

Ausbeute: 95 mg (91.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{13}IN_2O$ (M= 340,166)

Retentionszeit HPLC: 5.86 min (Methode A)

3.20e (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyridin-4-yl-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin (95 mg, 0.28 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (70 mg, 0.33 mmol).

Ausbeute: 30 mg (25.2 % d. Theorie)

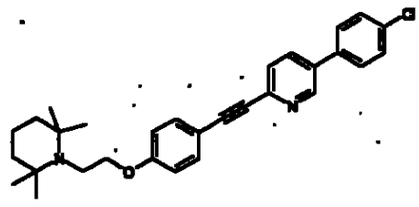
$C_{26}H_{20}ClN_3O$ (M= 425,922)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/428 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/428

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.21

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin



3.21a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 500 mg (2.27 mmol) 4-Iod-phenol und 500 mg (2.08 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin das Produkt erhalten.
Ausbeute: 673 mg (83.5 % d. Theorie)
$C_{17}H_{26}INO$ (M= 387,307)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 388 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 388
R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

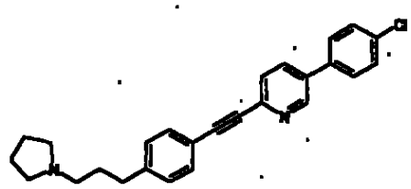
3.21b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (260 mg, 0.67 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (155 mg, 0.73 mmol).
Ausbeute: 31 mg (9.8 % d. Theorie)
$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473,063)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 473/475 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 473/475
R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

Beispiel 3.22

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethinyl]-pyridin



3.22a 3-(4-Brom-phenyl)-propionaldehyd

Zu einer Lösung von 5.0 g (17,32 mmol) 4-Brom-Iod-benzol und 3.0 mL (43.67 mmol) Allylalkohol in 30 mL DMF werden 210 mg (0.86 mmol) $Pd(OAc)_2$, 5.23 g (17.32 mmol) Tetra-n-butylammoniumchlorid und 3.6 g $NaHCO_3$ gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und mit 50 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird mit 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das

Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyc/EtOAc 3:1).
Ausbeute: 2.48 g (67.2 % d. Theorie)
C_9H_9BrO (M= 213,075)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 211/213 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 211/213
R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

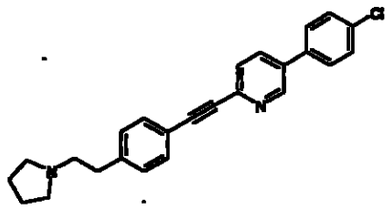
3.22b 1-[3-(4-Brom-phenyl)-propyl]-pyrrolidin
Eine Lösung von 1.03 g (4.82 mmol) 3-(4-Brom-phenyl)-propionaldehyd und 0.41 mL (4.82 mmol) Pyrrolidin in 50 mL MeOH wird mit Eisessig auf pH 4-5 eingestellt. Dann werden 400 mg (6.05 mmol) $NaBH_3CN$ portionsweise zugegeben und die Reaktion 3 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 30 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 50 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1).
Ausbeute: 1.06 g (82.1 % d. Theorie)
$C_{13}H_{18}BrN$ (M= 268,199)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 268/270 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 268/270
R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.22c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethinyl]-pyridin
Analog Beispiel 3.16b ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$ anstatt Tetrakis-triphenylphosphan-palladium) wird aus 72 mg (0.27 mmol) 1-[3-(4-Brom-phenyl)-propyl]-pyrrolidin und 57 mg (0.27 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin das Produkt erhalten.
Ausbeute: 10 mg (9,6 % d. Theorie)
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M= 400,956)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403
Retentionszeit HPLC: 6.94 min (Methode A).

Beispiel 3.23
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylethinyl]-pyridin



3.23a 1-[2-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 1.0 g (4.23 mmol) 4-Brom-phenethylamin Hydrochlorid, 1.8 g (13.0 mmol) K_2CO_3 und 200 mg (1.20 mmol) KI in 100 mL Acetonitril wird bei 75°C langsam 0.51 mL (4.23 mmol) 1,4-Dibrombutan in 20 mL Acetonitril zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 4 h bei 75°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 100 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Ausbeute: 540 mg (50.2 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}BrN$ (M= 254,172)

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

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.23b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylethinyl]-pyridin

Analog Beispiel 3.16b wird aus 60 mg (0.23 mmol) 1-[2-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin und 50 mg (0.23 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 8 mg (8.7 % d. Theorie)

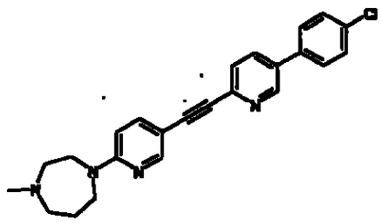
$C_{25}H_{23}ClN_2$ (M= 386,928)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 387/389 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 387/389

Retentionszeit HPLC: 6.45 min (Methode A)

Beispiel 3.24

1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-4-methyl-[1,4]diazepan



3.24a 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan

1.5 g (5.29 mmol) 5-Brom-2-Iodbenzol und 1.5 mL (11.7 mmol) 1-Methylhomopiperazin werden 1.5 h auf 170°C erwärmt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden 40 mL halbgesättigte $NaHCO_3$-Lösung und 100 mL EtOAc zugegeben. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:1).

Ausbeute: 1.10 g (77.1 % d. Theorie)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M= 270,174)

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

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2)

3.24b 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan (472 mg, 1.75 mmol).

Ausbeute: 546 mg (98.5 % d. Theorie)

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M= 317,175)

Retentionszeit HPLC: 4.56 min (Methode A)

3.24c 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-4-methyl-[1,4]diazepan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan (237 mg, 0.75 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (161 mg, 0.75 mmol).

Ausbeute: 54 mg (17.9 % d. Theorie)

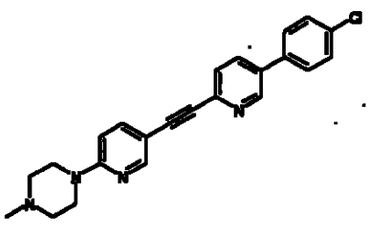
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M= 402,931)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405

Retentionszeit HPLC: 6.79 min (Methode A)

Beispiel 3.25

1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-4-methyl-piperazin



3.25a 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin

Analog Beispiel 3.24a wird aus 1.5 g (5.28 mmol) 5-Brom-2-iodpyridin und 1.3 mL (11.7 mmol) N-Methylpiperazin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.15 g (85.1 % d. Theorie)

$C_{10}H_{14}BrN_3$ (M= 256,147)

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

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.25b 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin (500 mg, 1.95 mmol).

Ausbeute: 532 mg (89.9 % d. Theorie)

$C_{10}H_{14}IN_3$ (M= 303,148)

Retentionszeit HPLC: 4.59 min (Methode A)

3.25c 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-4-methyl-piperazin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin (235 mg, 0.78 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (167 mg, 0.78 mmol).

Ausbeute: 15 mg (5.0 % d. Theorie)

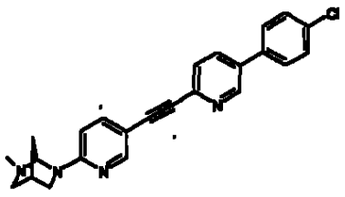
$C_{23}H_{21}ClN_4$ (M= 388,904)

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

Retentionszeit HPLC: 6.79 min (Methode A)

Beispiel 3.26

(*1S, 4S*)-2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan



3.26a (*1S, 4S*)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Eine Lösung von 300 mg (1.10 mmol) (*1S, 4S*)-2-Methyl-2,5-diazabicylo[2.2.1]heptan dihydrobromid, 0.75 mL (4.40 mmol) Ethyldiisopropylamin und 270 mg (1.11 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 1.5 mL *n*-Butanol werden 18 h bei 115°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit 10 mL EtOAc versetzt und mit 1 M HCl sauer gestellt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 2 M K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt und mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 70 mg (23.8 % d. Theorie)

$C_{11}H_{14}BrN_3$ (M= 268,158)

Retentionszeit HPLC: 4.07 min (Methode A)

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.26b (*1S, 4S*)-2-(5-Iod-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (*1S, 4S*)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan (70 mg, 0.26 mmol).

Ausbeute: 45 mg (54.7 % d. Theorie)

$C_{11}H_{14}IN_3$ (M= 315,159)

Retentionszeit HPLC: 4.18 min (Methode A)

R_f-Wert: 0.06 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.26c (*1S, 4S*)-2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (*1S, 4S*)-2-(5-Iod-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan (45 mg, 0.14 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (51 mg, 0.24 mmol).

Ausbeute: 6 mg (10.3 % d. Theorie)

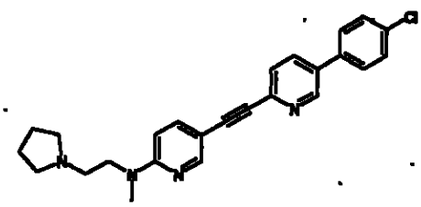
$C_{24}H_{21}ClN_4$ (M= 400,915)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403

Retentionszeit HPLC: 6.44 min (Methode A)

Beispiel 3.27

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



3.27a (5-Brom-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Analog Beispiel 3.24a (Reaktionszeit 2.5 h) wird aus 11.5 g (40.5 mmol) 5-Brom-2-Iodpyridin und 6.3 mL (11.7 mmol) Methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.0 g (34.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284,201)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 5.09 min (Methode A)

3.27b (5-Iod-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin (1.1 g, 3.87 mmol).

Ausbeute: 1.0 g (81.1 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M= 331,202)

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

Retentionszeit HPLC: 5.19 min (Methode A)

3.27c {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin (100 mg, 0.30 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (65 mg, 0.30 mmol).

Ausbeute: 43 mg (34.2 % d. Theorie)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416,958)

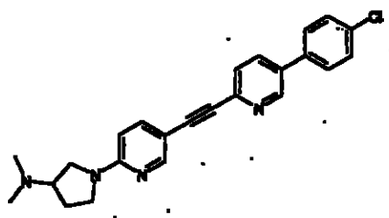
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

R_f-Wert: 0.25 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1).

Retentionszeit HPLC: 7.57 min (Methode A)

Beispiel 3.28

(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin



3.28a [1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

Eine Lösung vom 215 mg (0.88 mmol) 2,5-Dibrombenzol, 100 mg (0.88 mmol) 3-(Dimethylamino)-pyrrolidin und 0.60 mL (3.51 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 mL *n*-Butanol werden 30 min in der Mikrowelle bei 150°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand in 20 mL EtOAc und 10 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit 1 M HCl sauer gestellt. Die Phasen werden getrennt und dann wird die wässrige Phase mit 2 M Na_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt und mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 179 mg (75.6 % d. Theorie)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M= 270,174)

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

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.28b [1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (160 mg, 0.59 mmol).

Ausbeute: 168 mg (89.5 % d. Theorie)

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M= 317,175)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 318 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 318

Retentionszeit HPLC: 3.56 min (Methode A)

3.28c (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (160 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (108 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 8 mg (3.9 % d. Theorie)

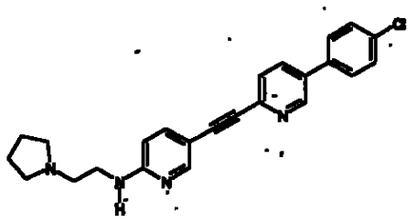
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M= 402,931)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405

Retentionszeit HPLC: 6.37 min (Methode A)

Beispiel 3.29

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



3.29a (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Zu einer Lösung von 1.5 g (6.33 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 0.98 mL (7.60 mmol) 1-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin in 60 mL Toluol werden nacheinander 13.8 g (100.0 mmol) K_2CO_3, 79 mg (0.12 mmol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und 28 mg (0.12 mmol) $Pd(OAc)_2$ gegeben. Die Reaktion wird 40 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand wird in 150 mL EtOAc und 100 mL Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das

Lösungsmittel l.vac. entfernt. Eine Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: EtOAc/MeOH/NH_3 19:1:0.1 nach EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1).
Ausbeute: 145 mg (8.5 % d. Theorie)
$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M= 270,174)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 270/272 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 270/272
R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

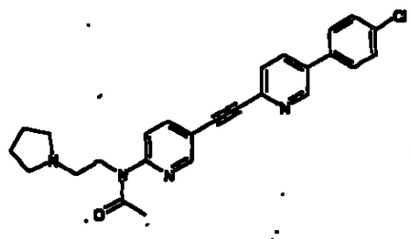
3.29b {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Analog Beispiel 3.16b wird aus 90 mg (0.33 mmol) (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin und 88 mg (0.41 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin das Produkt erhalten.
Ausbeute: 4 mg (5.8 % d. Theorie)
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M= 402,931)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405
Retentionszeit HPLC: 6.71 min (Methode A)

Beispiel 3.30

N-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-*N*-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid

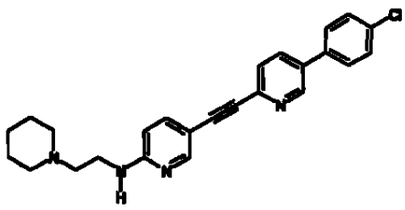


Zu einer Lösung von 89 mg (0.22 mmol) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin in 2 mL DCM wird 45 µL (0.48 mmol) Acetanhydrid gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird l.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt mittels HPLC-MS.
Ausbeute: 62 mg (63.0 % d. Theorie)
$C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M= 444,968)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447
R_f-Wert: 0.38 (Alox, Cyc/EtOAc 1:1).

Beispiel 3.31

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin



3.31a (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

800 mg (3.38 mmol) 2,5-Dibrombenzol und 1.0 g (7.80 mmol) N-(2-Aminoethyl)piperidin werden 45 min auf 170°C erwärmt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches werden 80 mL EtOAc zugegeben und filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit je 40 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:2) gereinigt.

Ausbeute: 720 mg (75.0 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284,201)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.31b (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin (720 mg, 2.53 mmol).

Ausbeute: 750 mg (89.4 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M= 331,202)

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

Retentionszeit HPLC: 4.32 min (Methode A)

3.31c {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin (397 mg, 1.20 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (256 mg, 1.20 mmol).

Ausbeute: 230 mg (46.0 % d. Theorie)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416,958)

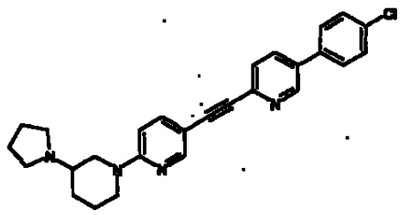
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 7.26 min (Methode A)

Beispiel 3.32

5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl



3.32a 5'-Brom-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl

Analog Beispiel 3.31a (Reaktionszeit: 35 min bei 160°C) wird aus 2,37 g (10.0 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 1.6 g (10.4 mmol) 3-Pyrrolidin-1-yl-piperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 700 mg (21.8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}BrN_3$ (M= 310,240)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 310/312 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 310/312

Retentionszeit HPLC: 5.06 min (Methode B).

3.32b 5'-Iod-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5'-Brom-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl (700 mg, 2.26 mmol).

Ausbeute: 700 mg (86.9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}IN_3$ (M= 357,240)

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

Retentionszeit HPLC: 5.20 min (Methode A)

3.32c 5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5'-Iod-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipyridinyl (179 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (107 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 120 mg (54.2 % d. Theorie)

$C_{27}H_{27}ClN_4$ (M= 442,996)

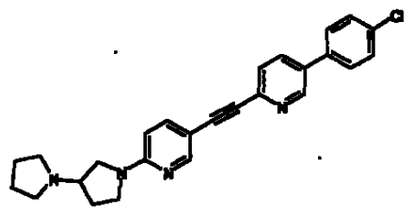
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 443/445 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 443/445

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 7.40 min (Methode A)

Beispiel 3.33

1'-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl



3.33a 1'-Benzyl-[1,3']bipyrrolidinyl

Zu einer Lösung von 1.23 mL (15.0 mmol) Pyrrolidin und 2.41 mL (15.0 mmol) N-Benzylpyrrolidinon in 100 mL THF werden 3.82 g (18.0 mmol) $NaBH(OAc)_3$ gegeben und mit 2 mL Essigsäure sauer gestellt. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 200 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und zweimal mit je 200 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2).

Ausbeute: 1.80 g (52.1 % d. Theorie)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M= 230,356)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 231 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 231

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.33b [1,3']Bipyrrolidinyl

Zu einer Lösung von 1.80 g (7.42 mmol) 1'-Benzyl-[1,3']bipyrrolidinyl in 80 mL MeOH werden 180 mg 10% Pd/C gegeben. Die Reaktionslösung wird 5 h bei RT und 3 bar H_2 gerührt. Weitere 180 mg 10% Pd/C werden zugegeben und nach 4 h 100 mg

Palladiumhydroxid. Die Reaktion wird weitere 6 h bei RT und 3 bar H_2 gerührt. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 900 mg (86.5 % d. Theorie)

$C_8H_{16}N_2$ (M= 140,230)

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2)

3.33c 1'-(5-Brom-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl

Analog Beispiel 3.31a (Reaktionszeit: 60 min bei 170°C) wird aus 1.52 g (6:40 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 0.90 g (6.42 mmol) [1,3']Bipyrrolidinyl das Produkt erhalten.

Ausbeute: 700 mg (36.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}BrN_3$ (M= 296,213)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 296/298 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 296/298

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.33d 1'-(5-Iod-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1'-(5-Brom-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl (700 mg, 2.36 mmol).

Ausbeute: 650 mg (80.1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}IN_3$ (M= 343,213)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 344 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 344

Retentionszeit HPLC: 3.95 min (Methode A)

3.33e 1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1'-(5-Iod-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl (172 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (107 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 65 mg (30.3 % d. Theorie)

$C_{26}H_{25}ClN_4$ (M= 428,969)

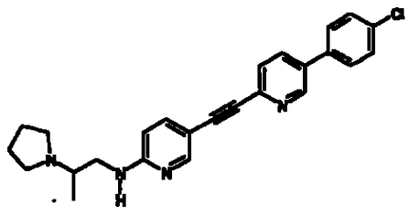
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 429/431 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 429/431

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 6.71 min (Methode A)

Beispiel 3.34

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin



3.34a *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-chlor-propionamid

Zu einer Lösung von 3.46 g (20.0 mmol) 2-Amino-5-brompyridin und 6.12 mL (44.0 mmol) Triethylamin in 80 mL DCM wird bei 0°C 2.14 mL (22.0 mmol) 2-Chlorpropionsäurechlorid in 5 mL DCM zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung wird weitere 1.5 h bei RT gerührt. Nochmals wird 0.40 mL (4.12 mmol) 2-Chlorpropionsäurechlorid zugegeben und die Lösung eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 80 mL Wasser versetzt, einmal mit 80 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit wenig EtOAc verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.50 g (66.4 % d. Theorie)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M= 263,523)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 263/265/267 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 263/265/267

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

3.34b *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

Zu einer Lösung von 3.5 g (13.3 mmol) *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-chlor-propionamid in 50 mL DMF werden nacheinander 4.01 g (29.0 mmol) K_2CO_3 und 1.19 mL (14.5 mmol) Pyrrolidin gegeben. Die Reaktion wird 3 Tage bei RT gerührt und mit mit 150 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE/EtOAc 4:6 nach EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.80 g (45,4 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_3$ (M= 298,185)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 298/300 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 298/300

Retentionszeit HPLC: 4.21 min (Methode A)

3.34c (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

Unter Stickstoffatmospäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.8 g (6.04 mmol) *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid in 30 mL THF 6.00 mL (6.00 mmol) 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF so zugegeben, dass die Innentemperatur 4°C nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird weitere 20 min bei 0°C gerührt. EtOAc wird vorsichtig zugegeben, der Aluminiumkomplex wird mit 0.2 mL Wasser, dann mit 0.2 mL 15% Natronlauge-Lösung und schliesslich mit 0.6 mL Wasser zersetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat mit 50 mL EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit 30 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1).

Ausbeute: 700 mg (40.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284,201)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 4.63 min (Methode A)

3.34d (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin (600 mg, 2.11 mmol).

Ausbeute: 560 mg (80.1 % d. Theorie)

3.34e {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin (250 mg, 0.76 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (165 mg, 0.77 mmol).

Ausbeute: 95 mg (29.5 % d. Theorie)

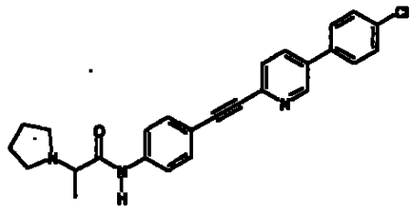
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416,958)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

Retentionszeit HPLC: 7.19 min (Methode A)

Beispiel 3.35

N-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid



3.35a 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenylamin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Iodanilin (732 mg, 3.28 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (700 mg, 3.28 mmol).

Ausbeute: 440 mg (44.1 % d. Theorie)

$C_{19}H_{13}ClN_2$ (M= 304,782)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 305/307 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 305/307

Retentionszeit HPLC: 5.70 min (Methode A)

3.35b *N*-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

Zu einer Lösung von 100 mg (0.70 mmol) 2-Pyrrolidin-1-yl-propionsäure in 10 mL THF werden nacheinander 0.18 mL (1.31 mmol) Triethylamin und 269 mg (0.84 mmol) TBTU gegeben. Die Lösung wird 1 h bei RT gerührt und dann werden 200 mg (0.66 mmol) 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenylamin zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Umsetzung ist nicht vollständig. Deshalb wird zum Reaktionsgemisch 100 mg (0.70 mmol) 2-Pyrrolidin-1-yl-propionsäure in 10 mL THF gegeben (1 h aktiviert durch Rühren mit 0.18 mL (1.31 mmol) Triethylamin und 269 mg (0.84 mmol) TBTU). Die Reaktionslösung wird weitere 16 h gerührt und mit $NaHCO_3$-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2).

Ausbeute: 40 mg (14.2 % d. Theorie)

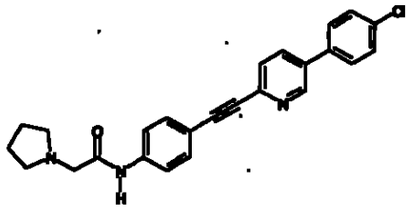
$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M= 429,954)

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

Retentionszeit HPLC: 7.29 min (Methode A)

Beispiel 3.36

N-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid



Analog Beispiel 3.35b wird aus 200 mg (0.66 mmol) 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenylamin und 100 mg (0.77 mmol) Pyrrolidin-1-yl-essigsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 5 mg (1.8 % d. Theorie)

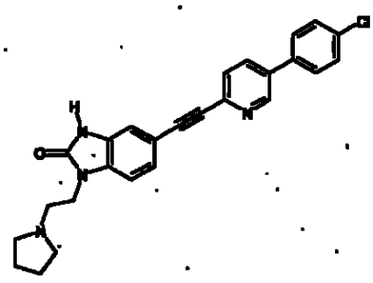
$C_{25}H_{22}ClN_3O$ (M= 415,927)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 416/418 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 416/418

Retentionszeit HPLC: 6.75 min (Methode B)

Beispiel 3.37

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on



3.37a (4-Brom-2-nitro-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Zu einer Lösung von 5.00 g (22.7 mmol) 2-Brom-5-fluornitrobenzol und 2.59 g (22.7 mmol) 1-(2-Amino)-pyrrolidin in 20 mL Acetonitril werden 4.42 g (32.0 mmol) K_2CO_3 gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 5.90 g (82.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M= 314,184)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 314/316 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 314/316

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.37b 4-Brom-*N*¹-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzol-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.18 mmol) (4-Brom-2-nitro-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin in 100 mL MeOH werden 100 mg Raney Nickel gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 3 bar H_2 und RT 15 min gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt und das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 850 mg (94.0 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284,201)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286

Retentionszeit HPLC: 4.56 min (Methode A)

3.37c 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Zu einer Lösung von 853 mg (3.00 mmol) 4-Brom-*N*¹-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzol-1,2-diamin in 20 mL THF werden bei RT 600 mg (3.70 mmol) CDI gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 40°C erwärmt und 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Weitere 600 mg (3.70 mmol) CDI werden zugegeben und die Reaktion wird weitere 30 min bei 40°C gerührt. Die Lösung wird mit halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung verdünnt und die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit Acetonitril verrieben, der Niederschlag filtriert und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 500 mg (53.7 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrN_3O$ (M= 310,196)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 310/312 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 310/312

Retentionszeit HPLC: 4.30 min (Methode A)

3.37d 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (150 mg, 0.48 mmol).

Ausbeute: 140 mg (81.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN_3O$ (M= 357,196)

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

Retentionszeit HPLC: 4.53 min (Methode A)

3.37e 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (140 mg, 0.39 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (83 mg, 0.39 mmol).

Ausbeute: 7 mg (3.7 % d. Theorie)

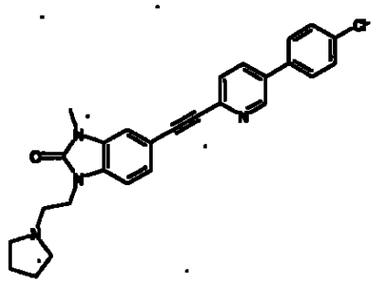
$C_{26}H_{23}ClN_4O$ (M= 442,952)

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

Retentionszeit HPLC: 6.78 min (Methode A)

Beispiel 3.38

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on



3.38a 5-Brom-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Zu einer Lösung von 200 mg (0.65 mmol) 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on in 4 mL DMSO werden bei RT 73 mg (0.65 mmol) Kalium-*tert*-butylat gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt und dann werden 40 µL (0.65 mmol) Iodmethan zugegeben und weitere 30 min gerührt. Das Gemisch wird mit halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und die wässrige Phase zweimal mit je 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 180 mg (86.1 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}BrN_3O$ (M= 324,223)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 324/326 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 324/326

Retentionszeit HPLC: 4.69 min (Methode B)

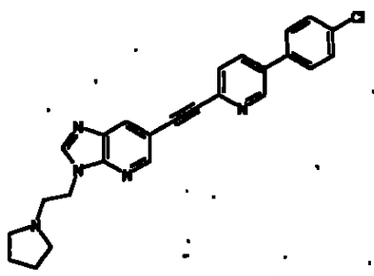
3.38b 5-Iod-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (160 mg, 0.49 mmol).
Ausbeute: 120 mg (65.6 % d. Theorie)
$C_{14}H_{18}IN_3O$ (M= 371,223)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 372 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 372
Retentionszeit HPLC: 5.02 min (Methode A)

3.38c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (120 mg, 0.32 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (68 mg, 0.32 mmol).
Ausbeute: 15 mg (9.8 % d. Theorie)
$C_{27}H_{25}ClN_4O$ (M= 456,980)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 457/459 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 457/459
Retentionszeit HPLC: 7.11 min (Methode A)

Beispiel 3.39

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin



3.39a (5-Brom-3-nitro-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin
Zu einer Lösung von 600 mg (2.53 mmol) 5-Brom-2-chlor-3-nitropyridin und 0.32 mL (2.53 mmol) 1-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin in 3 mL *n*-Butanol werden 0.86 mL (5.05 mmol) Ethyldiopropylamin gegeben. Die Reaktion wird auf 50°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 40 mL Wasser versetzt und mit 1 M HCl sauer gestellt. Die wässrige Phase wird mit 20 mL EtOAc extrahiert und die wässrige Phase danach mit gesättigter K_2CO_3-Lösung

alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 692 mg (86.9 % d. Theorie)

$C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ (M= 315,172)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 315/317 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 315/317

Retentionszeit HPLC: 5.00 min (Methode A)

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

3.39b 5-Brom-*N*^{2}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2,3-diamin

Zu einer Lösung von 680 mg (2.16 mmol) (5-Brom-3-nitro-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin in 40 mL EtOAc werden bei RT 2.44 g (10.8 mmol) Zinn(II)chlorid Dihydrat und 2.20 g (26.2 mmol) $NaHCO_3$ gegeben. Die Reaktion wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit 20 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird mit 1 M HCl sauer gestellt und von der organischen Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit gesättigter K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt und zweimal mit je 40 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 479 mg (77.8 % d. Theorie)

$C_{11}H_{17}BrN_4$ (M= 285,189)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 285/287 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 285/287

Retentionszeit HPLC: 3.9 min (Methode A)

3.39c 6-Brom-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Eine Lösung von 470 mg (1.65 mmol) 5-Brom-*N*^{2}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2,3-diamin in 10 mL Ameisensäure wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Mit gesättigter K_2CO_3-Lösung stellt man alkalisch und extrahiert mit 40 mL EtOAc. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 466 mg (95.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}BrN_4$ (M= 295,184)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297

Retentionszeit HPLC: 4.0 min (Methode A)

3.39d 6-Iod-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 6-Brom-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (450 mg, 1.52 mmol).

Ausbeute: 510 mg (97.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}IN_4$ (M= 342,185)

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

Retentionszeit HPLC: 4.08 min (Methode A)

R_f-Wert: 0.09 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.39e 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 6-Iod-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (300 mg, 0.88 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (187 mg, 0.88 mmol).

Ausbeute: 67 mg (17.9 % d. Theorie)

$C_{25}H_{22}ClN_5$ (M= 427,941)

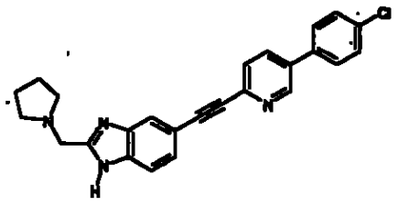
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 6.52 min (Methode A)

Beispiel 3.40

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol



3.40a (5-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-methanol

Zu einer Lösung von 6.24 g (40.8 mmol) 4-Nitro-o-phenylendiamin in 80 mL halbkonzentrierter HCl wird 6.2 g (81.5 mmol) Glycolsäure gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h am Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit 2 N NaOH basisch gestellt. Das Produkt fällt aus und es wird noch 1 Stunde im Eisbad nachgerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser und PE gewaschen. Das Produkt wird bei 40°C getrocknet. Dieses enthält noch 40% 4-Nitro-o-phenylendiamin. Es wird

nochmals in halbkonzentrierter HCl aufgenommen und nach Zugabe von 6.5 mL Glycolsäure (57% in Wasser) 3 h am Rückfluß gekocht und weitere 12 h bei 80°C. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit 6 N NaOH alkalisch gestellt, wobei das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser und PE gewaschen. Das Produkt wird bei 50°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 6.40 g (81.3 % d. Theorie)

$C_8H_7N_3O_3$ (M= 193,163)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 194 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 194

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.40b 2-Chlormethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol

Zu einer Lösung von 6.4 g (33.1 mmol) (5-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-methanol in 100 mL DCM werden bei 10°C langsam 20 mL (275 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit DCM verrieben, abgesaugt, mit DCM und Ether gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 35°C getrocknet.

Ausbeute: 7.01 g (100 % d. Theorie)

$C_8H_6ClN_3O_3$ (M= 211,609)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 212/214 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 212/214

Retentionszeit HPLC: 4.1 min (Methode B)

3.40c 5-Nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Zu einer Lösung von 6.00 g (28.4 mmol) 2-Chlormethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol in 100 mL DCM werden 9.47 mL (113 mmol) Pyrrolidin gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird viermal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 5.50 g (78.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (M= 246,271)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 247 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 247

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

3.40d 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylamin

Zu einer Lösung von 5.50 g (22.3 mmol) 5-Nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol in 50 mL MeOH werden 1.00 g Raney Nickel gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 3 bar H_2 und RT 30 h gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2).

Ausbeute: 3.10 g (84.2 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}N_4$ (M= 216,288)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 217 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 217

3.40e 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

3.10 g (14.3 mmol) 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylamin wird in 32.2 mL 48% Bromwasserstoffsäure und 32.2 mL Wasser suspendiert und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. 2.5 M Natriumnitrit-Lösung (1.68 g in 9.7 mL Wasser) wird langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur 5°C nicht überschreitet. Die Reaktion wird 10 min bei 0°C gerührt und dann wird 3.50 g (24.37 mmol) CuBr in 11.3 mL 48% Bromwasserstoffsäure zugetropft. Die Reaktion wird auf 60°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit Isopropanol verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (MeOH/NH_3 9:1).

Ausbeute: 2.20 g (54.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{14}BrN_3$ (M= 280,169)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 280/282 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 280/282

Retentionszeit HPLC: 4.47 min (Methode A)

3.40f 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol (700 mg, 2.50 mmol).

Ausbeute: 200 mg (24.5 % d. Theorie)

$C_{12}H_{14}IN_3$ (M= 327,170)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 328 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 328

Retentionszeit HPLC: 4.55 min (Methode A)

3.40g 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol (200 mg, 0.61 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (131 mg, 0.61 mmol).

Ausbeute: 5 mg (2.0 % d. Theorie)

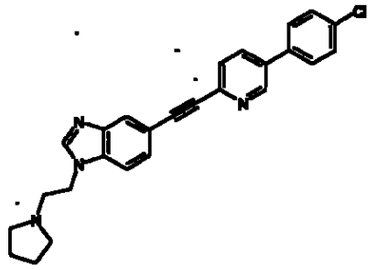
$C_{25}H_{21}ClN_4$ (M= 412,926)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 411/413 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 411/413

Retentionszeit HPLC: 3.94 min (Methode A)

Beispiel 3.41

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-benzimidazol



3.41a 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-benzimidazol

Eine Lösung von 904 mg (3.18 mmol) 4-Brom-*N*^{1}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzol-1,2-diamin in 5 mL Ameisensäure wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Mit halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung stellt man alkalisch und extrahiert zweimal mit je 70 mL EtOAc. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 750 mg (80.2 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M= 294,197)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 294/296 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 294/296

Retentionszeit HPLC: 3.78 min (Methode A)

3.41b 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-benzimidazol (750 mg, 2.55 mmol).

Ausbeute: 680 mg (78.2 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341,197)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 342 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 342

Retentionszeit HPLC: 4.04 min (Methode A)

3.41c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-benzimidazol (150 mg, 0.44 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (94 mg, 0.44 mmol).

Ausbeute: 26 mg (13.7 % d. Theorie)

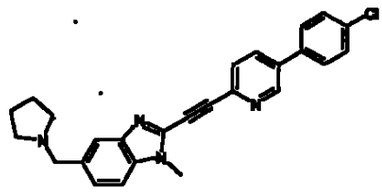
$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M= 426,953)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429

Retentionszeit HPLC: 6.51 min (Methode A)

Beispiel 3.42

2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol



3.42a Methyl-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin

Zu einer Lösung von 4.70 g (26.1 mmol) 4-Methylamino-3-nitro-benzaldehyd in 100 mL THF werden 5.55 g (78.0 mmol) Pyrrolidin gegeben und das Reaktionsgemisch mit Eisessig sauer gestellt. 6.36 g (30.0 mmol) $NaBH(OAc)_3$ werden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 200 mL halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 2.00 g (32.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (M= 235,288)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 236 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 236

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.42b *N*^{1}-Methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzol-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (4.25 mmol) Methyl-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin in 60 mL EtOAc werden bei RT 4.85 g (21.5 mmol) Zinn(II)chlorid Dihydrat und 4.45 g (53.0 mmol) $NaHCO_3$ zugegeben. Die Reaktion wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit 100 mL 1 M $KHSO_4$-Lösung und etwas Wasser verdünnt. Das Gemisch wird filtriert. Die wässrige Phase wird mit K_2CO_3 versetzt und zweimal mit je 80 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 850 mg (97.4 % d. Theorie)

$C_{12}H_{19}N_3$ (M= 205,305)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 206 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 206

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.42c 1-Methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Eine Lösung von 850 mg (4.14 mmol) *N*^{1}-Methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzol-1,2-diamin in 4 mL Ameisensäure wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Mit 250 mL halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung stellt man alkalisch und extrahiert zweimal mit je 70 mL EtOAc. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 650 mg (72.9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{17}N_3$ (M= 215,301)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 216 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 216

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.42d 2-Iod-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Zu einer auf -75°C gekühlten Lösung von 250 mg (1.16 mmol) 1-Methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol in 8 mL THF werden 0.80 mL (1.28 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 min bei dieser Temperatur gerührt und dann werden 288 mg (1.28 mmol) N-Iodsuccinimid in 5 mL THF zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion 1 h bei RT gerührt. 12 mL 0.1 M HCl werden zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die

organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1).

Ausbeute: 140 mg (22.2 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341,197)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 342 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 342

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 3.89 min (Methode A)

3.42e 2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Iod-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol (100 mg, 0.29 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (68 mg, 0.32 mmol).

Ausbeute: 9 mg (7.2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M= 426,953)

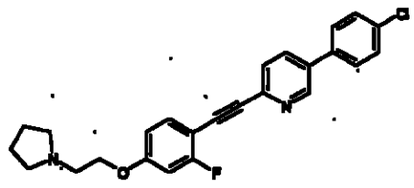
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 6.69 min (Methode A)

Beispiel 3.43

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.43a 1-[2-(3-Fluor-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 13.6 g (57.0 mmol) 3-Fluor-4-iod-phenol und 9.69 g (57.0 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 17.1 g (89.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}FINO$ (M= 335,162)

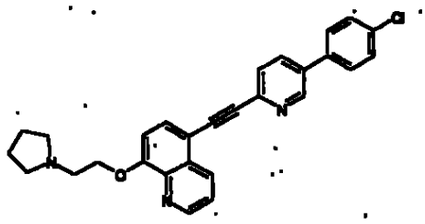
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 336 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 336

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5).

3.43b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(3-Fluor-4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (500 mg, 0.75 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (159 mg, 0.75 mmol).
Ausbeute: 48 mg (15.4 % d. Theorie)
$C_{25}H_{22}ClFN_2O$ (M= 420,918)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 421/423 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 421/423
R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
Retentionszeit HPLC: 7.74 min (Methode A)

Beispiel 3.44
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin



3.44a 5-Iod-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin
Analog Beispiel 3.1e wird aus 700 mg (2.58 mmol) 5-Iod-chinolin-8-ol und 450 mg (2.59 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.
Ausbeute: 829 mg (87.2 % d. Theorie)
$C_{15}H_{17}IN_2O$ (M= 368,220)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 369 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 369
Retentionszeit HPLC: 5.56 min (Methode B)

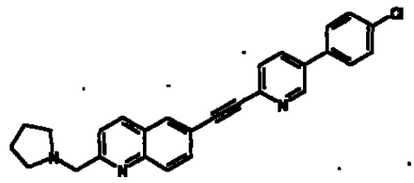
3.44b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin (200 mg, 0.54 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (116 mg, 0.54 mmol).
Ausbeute: 23 mg (9.4 % d. Theorie)
$C_{28}H_{24}ClN_3O$ (M= 453,976)

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

Retentionszeit HPLC: 7.40 min (Methode A)

Beispiel 3.45

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin



3.45a 6-Brom-2-brommethyl-chinolin

Zu einer Lösung von 10.0 g (45.0 mmol) 6-Brom-2-methyl-chinolin in 60 mL Tetrachlorkohlenstoff werden nacheinander 148 mg (1.00 mmol) α,α-Azoisobutyronitril und 8.01 g (45.0 mmol) N-Bromsuccinimid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird filtriert und das Filtrat zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1).

Ausbeute: 5.10 g (37.7 % d. Theorie)

$C_{10}H_7Br_2N$ (M= 300,982)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 300/302/304 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 300/302/304

Retentionszeit HPLC: 5.75 min (Methode B)

3.45b 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

Zu einer Lösung von 1.40 mL (16.8 mmol) Pyrrolidin und 6.34 g (45.9 mmol) K_2CO_3 in 50 mL Acetonitril werden 4.60 g (15.28 mmol) 6-Brom-2-brommethyl-chinolin gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt und dann werden die anorganischen Salze durch Filtration entfernt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt.

Ausbeute: 4.45 g (100 % d. Theorie)

$C_{14}H_{15}BrN_2$ (M= 291,193)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 291/293 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 291/293

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.45c 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin (500 mg, 1.72 mmol).

Ausbeute: 400 mg (59.9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{15}IN_2$ (M= 338,193)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 339 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 339

Retentionszeit HPLC: 5.16 min (Methode A)

3.45d 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin (151 mg, 0.45 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 18 mg (11.4 % d. Theorie)

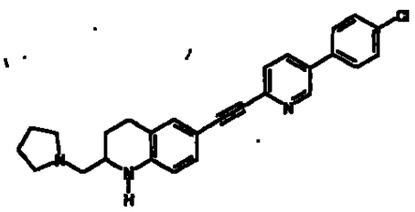
$C_{27}H_{22}ClN_3$ (M= 423,949)

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

Retentionszeit HPLC: 4.78 min (Methode B)

Beispiel 3.46

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin



3.46a 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 500 mg (1.72 mmol) 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin (siehe 3.45b) in 10 mL Essigsäure bei RT 0.69 mL (6.87 mmol) Boran-Pyridin-Komplex zugegeben. Das Gemisch wird 7 h bei RT gerührt, erneut mit 0.35 mL (3.46 mmol) Boran-Pyridin-Komplex versetzt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Es wird auf 0°C abgekühlt und die Lösung mit 8% NaOH-Lösung basisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit 12% HCl angesäuert.

Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und dann unter Eiskühlung mit 20% NaOH-Lösung basisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 420 mg (82.9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}BrN_2$ (M= 295,25)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297

Retentionszeit HPLC: 5.01 min (Methode B)

3.46b 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (280 mg, 0.95 mmol).

Ausbeute: 260 mg (80.1 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}IN_2$ (M= 342,225)

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

Retentionszeit HPLC: 5.34 min (Methode A)

3.46c 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (260 mg, 0.76 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (162 mg, 0.76 mmol).

Ausbeute: 72 mg (22.1 % d. Theorie)

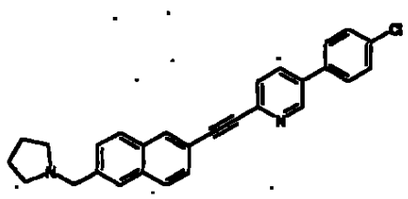
$C_{27}H_{26}ClN_3$ (M= 427,981)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 428 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 428

Retentionszeit HPLC: 4.66 min (Methode B)

Beispiel 3.47

5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethinyl)-pyridin



3.47a (6-Iod-naphthalen-2-yl)-methanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (6-Brom-naphthalen-2-yl)-methanol (500 mg, 2.11 mmol).

Ausbeute: 450 mg (75.1 % d. Theorie)

$C_{11}H_9IO$ (M= 284,10)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284

Retentionszeit HPLC: 8.30 min (Methode A)

3.47b {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-naphthalen-2-yl}-methanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (6-Iod-naphthalen-2-yl)-methanol (450 mg, 1.58 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (342 mg, 1.60 mmol).

Ausbeute: 250 mg (42.8 % d. Theorie)

$C_{24}H_{16}ClNO$ (M= 369,85)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 370/372 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 370/372

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH 19:1)

3.47c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethinyl)-pyridin

Zu einer Lösung von 148 mg (0.40 mmol) {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-naphthalen-2-yl}-methanol in 5 mL DCM werden 58 µL (0.80 mmol) Thionylchlorid bei 0°C zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 mL DCM verdünnt, mit Eiswasser versetzt, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung alkalisch gestellt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Zum Filtrat werden 0.10 mL (1.20 mmol) Pyrrolidin gegeben, 2 h bei RT und 1 h bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 5:1:0.1).

Ausbeute: 40 mg (23.6 % d. Theorie)

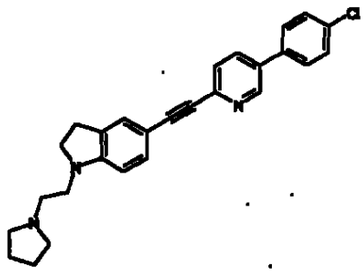
$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M= 422,96)

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

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)

Beispiel 3.48

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol



3.48a 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 722 mg (4.16 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid und 1.19 mL (6.93 mmol) Ethyldiisopropylamin in 10 mL DMF 700 mg (3.46 mmol) 5-Bromindolin zugegeben. Die Reaktionslösung wird 21 h bei RT gerührt und erneut mit *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 70°C erwärmt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand in 50 mL halbgesättigter NaCl-Lösung und 50 mL EtOAc aufgenommen. Die wässrige Phase wird zweimal mit 50 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 226 mg (22.1 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}BrN_2$ (M= 295,225)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297

Retentionszeit HPLC: 5.93 min (Methode A)

3.48b 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol (226 mg, 0.77 mmol).

Ausbeute: 142 mg (54.2 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}IN_2$ (M= 342,225)

Retentionszeit HPLC: 6.10 min (Methode A)

3.48c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol (142 mg, 0.42 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (89 mg, 0.42 mmol).

Ausbeute: 39 mg (22.1 % d. Theorie)

$C_{27}H_{26}ClN_3$ (M= 427,981)

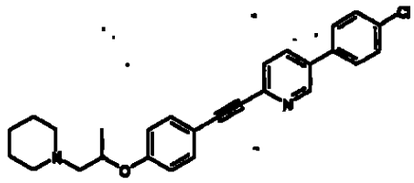
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430

R_f-Wert: 0.55 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Retentionszeit HPLC: 7.98 min (Methode A)

Beispiel 3.49

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



3.49a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-propyl]-piperidin

Zu einer Lösung von 1.00 g (6.98 mmol) 1-Piperidin-1-yl-propan-2-ol in 20 mL DCM werden nacheinander 1.54 g (7.00 mmol) Iodbenzol und 2.75 g (10.5 mmol) Triphenylphosphan gegeben. 2.19 mL (10.5 mmol, 95%) Azodicarbonsäure-diisopropylester wird bei RT zugetropft und die Reaktion 2 h bei RT gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1) gereinigt. Der ölige Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben, vom unlöslichen Rückstand abfiltriert und das Filtrat wird i.vac. zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 500 mg (20.7 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}INO$ (M= 345,226)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 346 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 346

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.49b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-propyl]-piperidin (173 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (107 mg, 0,50 mmol).

Ausbeute: 80 mg (37.1 % d. Theorie).

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430,982)

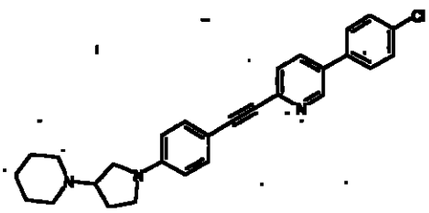
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 431/433 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 431/433

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

Retentionszeit HPLC: 5.03 min (Methode A)

Beispiel 3.50

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethinyl]-pyridin



3.50a 1-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperidin

Zu einer Lösung von 4.94 mL (50.0 mmol) Piperidin und 8.03 mL (50.0 mmol) N-Benzylpyrrolidinon in 200 mL THF werden 12.7 g (60.0 mmol) $NaBH(OAc)_3$ und 2.3 mL Essigsäure gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 200 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und zweimal mit je 200 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2).

Ausbeute: 5.50 g (45.0 % d. Theorie)

$C_{16}H_{24}N_2$ (M= 244,383)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 245 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 245

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.50b 1-Pyrrolidin-3-yl-piperidin

Zu einer Lösung von 5.50 g (22.5 mmol) 1-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperidin in 200 mL MeOH werden 550 mg 10% Pd/C gegeben. Die Reaktionslösung wird 5 h bei RT und 3 bar H_2 gerührt. 550 mg Palladiumhydroxid werden zugegeben und die Reaktion weitere

6 h bei RT und 3 bar H_2 gerührt. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 900 mg (86.5 % d. Theorie)

$C_9H_{18}N_2$ (M= 154,257)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 155 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 155

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2)

3.50c 1-[1-(4-Brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin

283 mg (1.00 mmol) 4-Brom-iodbenzol, 10 mg (0.05 mmol) CuI, 124 mg (2.00 mmol) Ethylenglykol und 424 mg (2.00 mmol) Kaliumphosphat werden in ein Reaktionsgefäß gegeben, das mehrmals evakuiert und mit Argon gespült wird.

Dann werden 154 mg (1.00 mmol) 1-Pyrrolidin-3-yl-piperidin in 1 mL Isopropanol zugegeben und die Reaktion 15 h bei 80°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc verdünnt und zweimal mit 5% Ammoniaklösung extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 230 mg (74.4 % d. Theorie)

$C_{15}H_{21}BrN_2$ (M= 309,252)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 309/311 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 309/311

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.50d 1-[1-(4-Iod-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[1-(4-Brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin (200 mg, 0.65 mmol).

Ausbeute: 120 mg (52.1 % d. Theorie)

$C_{15}H_{21}IN_2$ (M= 356,252)

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

Retentionszeit HPLC: 6.13 min (Methode A)

3.50e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[1-(4-Iod-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin (120 mg, 0.34 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (73 mg, 0.34 mmol).

Ausbeute: 75 mg (50.4 % d. Theorie)

$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M= 442,008)

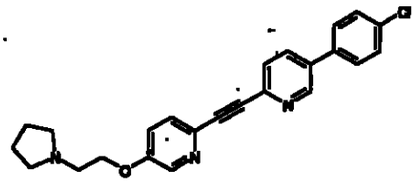
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 4.94 min (Methode B)

Beispiel 3.51

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)- pyrid-2-yl-ethinyl]-pyridin



3.51a 2-Brom-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin

Analog Beispiel 3.1e (1:1 Mischung Aceton:Acetonitril statt DMF) wird aus 3.90 g (22.4 mmol) 6-Brom-pyridin-3-ol und 4.25 g (25.0 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.70 g (69.3 % d. Theorie)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M= 271,159)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 271/273 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 271/273

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.51b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)- pyrid-2-yl-ethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Brom-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin (271 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (106 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 22 mg (10.9 % d. Theorie)

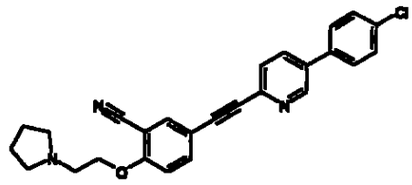
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M= 403,915)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 3.52

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril



3.52a 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 2.00 g (10.1 mmol) 5-Brom-2-hydroxy-benzonitril und 2.00 g (11.8 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.32 g (44.3 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}BrN_2O$ (M= 295,181)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297

Retentionszeit HPLC: 4.91 min (Methode A)

3.52b 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril (350 mg, 1.19 mmol).

Ausbeute: 324 mg (79.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}IN_2O$ (M= 342,182)

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

Retentionszeit HPLC: 5.14 min (Methode A)

3.52c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril (300 mg, 0.88 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (206 mg, 0.97 mmol).

Ausbeute: 76 mg (20.3 % d. Theorie)

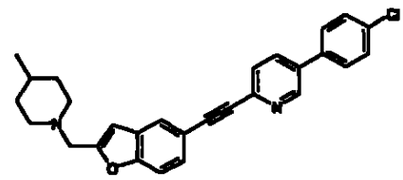
$C_{26}H_{22}ClN_3O$ (M= 427,938)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430

Retentionszeit HPLC: 7.31 min (Methode A)

Beispiel 3.53

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethinyl]-pyridin



3.53a 5-Brom-benzofuran-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 4.02 g (20.0 mmol) 5-Brom-salicylaldehyd und 2.26 mL (20.0 mmol, 98%) Bromessigester in 50 mL DMF werden 13.8 g (100 mmol) Na_2CO_3 gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit 200 mL Wasser verdünnt, die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 3.80 g (70.6 % d. Theorie)

$C_{11}H_9BrO_3$ (M= 269,097)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 269/271 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 269/271

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

3.53b (5-Brom-benzofuran-2-yl)-methanol

Zu einer Lösung von 3.70 g (13.8 mmol) 5-Brom-benzofuran-2-carbonsäureethylester in 50 mL THF wird bei -5°C langsam 7.0 mL (7.00 mmol) 1 M Lithiumaluminium-hydrid-Lösung in THF zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und dann nochmals auf 10°C abgekühlt. Weitere 0.7 mL (0.70 mmol) 1 M Lithiumaluminium-hydrid-Lösung in THF werden zugetropft und die Reaktion 1 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden nacheinander 1.0 mL Wasser, 1.0 mL 15% NaOH und schließlich 3.0 mL Wasser gegeben und vom unlöslichen Niederschlag abfiltriert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 2.10 g (67.3 % d. Theorie)

$C_9H_7BrO_2$ (M= 227,059)

ber.: Molpeak $(M)^+$: 226/228 gef.: Molpeak $(M)^+$: 226/228

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

3.53c (5-Iod-benzofuran-2-yl)-methanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-benzofuran-2-yl)-methanol (2.10 g, 9.25 mmol).
Ausbeute: 2.53 g (100 % d. Theorie)
$C_9H_7IO_2$ (M= 274,059)

ber.: Molpeak $(M)^+$: 274 gef.: Molpeak $(M)^+$: 274
R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

3.53d {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-benzofuran-2-yl}-methanol
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-benzofuran-2-yl)-methanol (685 mg, 2.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (534 mg, 2.50 mmol).
Ausbeute: 400 mg (44.5 % d. Theorie)
$C_{22}H_{14}ClNO_2$ (M= 359,815)

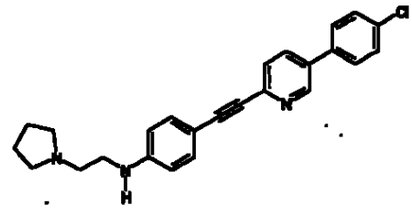
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 360/362 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 360/362
R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.53e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethinyl]-pyridin
Zu einer Lösung von 100 mg (0.28 mmol) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-benzofuran-2-yl}-methanol und 69 µL (0.50 mmol) Triethylamin in 5 mL DCM werden bei 0°C 32 µL (0.40 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und die Reaktion 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nochmals werden 70 µL (0.89 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Dann wird 0,24 ml (2,00 mmol) 4-Methylpiperidin zugegeben und die Reaktion 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Methanol 9:1).
Ausbeute: 10 mg (8.1 % d. Theorie)
$C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M= 440,977)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 441/443 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 441/443
R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 3.54

{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



3.54a 2-Chlor-*N*-(4-iod-phenyl)-acetamid

Zu einer Lösung von 5.00 g (22.83 mmol) 4-Iod-phenylamin und 7.0 mL (50.2 mmol) Triethylamin in 100 mL DCM werden bei 0°C 2.0 mL (25.1 mmol) Chlor-acetylchlorid in 5 mL DCM zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion wird weitere 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 80 mL Wasser verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 2.25 g (33.4 % d. Theorie)

C_8H_7ClINO (M= 295,508)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 296/298 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 296/298

Retentionszeit HPLC: 7.91 min (Methode A)

3.54b *N*-(4-Iod-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Zu einer Lösung von 2.20 g (7.45 mmol) 2-Chlor-*N*-(4-iod-phenyl)-acetamid in 50 mL DCM werden 1.53 mL (18.6 mmol) Pyrrolidin gegeben. Die Reaktionslösung wird bei RT über Nacht gerührt. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt.

Ausbeute: 1.65 g (67.1 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}IN_2O$ (M= 330,171)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 331 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 331

Retentionszeit HPLC: 5.10 min (Methode A)

3.54c (4-Iod-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Zu einer Lösung von 500 mg (1.51 mmol) *N*-(4-Iod-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid in 10 mL THF werden bei 0°C 2.25 mL (2.25 mmol) 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung gegeben und die Reaktion 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wird

EtOAc zugegeben und dann mit 85 µL Wasser, 85 µL 15% NaOH-Lösung und schließlich 256 µL Wasser versetzt. Es wird vom Niederschlag abgesaugt und das Filtrat mit 50 mL EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit 30 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 450 mg (94.0 % d. Theorie)

$C_{12}H_{17}IN_2$ (M= 316,187)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 317 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 317

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.54d [4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl]-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (4-Iod-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin (450 mg, 1.42 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (450 mg, 2.11 mmol).

Ausbeute: 98 mg (17.1 % d. Theorie)

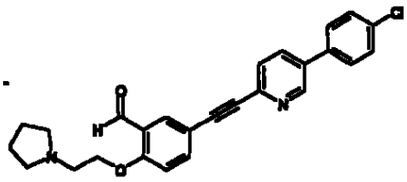
$C_{25}H_{24}ClN_3$ (M= 401,943)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 402/404 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 402/404

Retentionszeit HPLC: 7.08 min (Methode A)

Beispiel 3.55

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd



3.55a 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 8.93 g (36.0 mmol) 2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd und 7.14 g (42.0 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.80 g (38.6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}INO_2$ (M= 345,182)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 346 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 346

Retentionszeit HPLC: 5.27 min (Methode A)

3.55b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (1.50 g, 4.35 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (214 mg, 5.00 mmol).

Ausbeute: 320 mg (17.1 % d. Theorie)

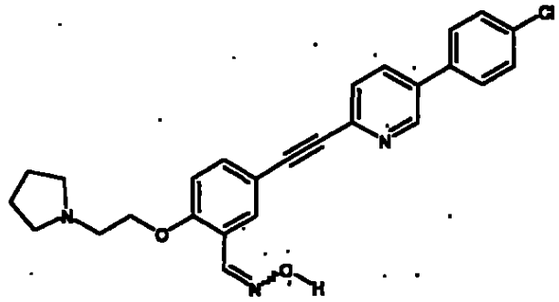
$C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ (M= 430,938)

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

Retentionszeit HPLC: 7.31 min (Methode A)

Beispiel 3.56

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd-oxim



Zu einer Lösung von 200 mg (0.35 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 3.55b) in 2 mL einer 1:1 Mischung von Acetonitril und MeOH werden 27 mg (0.38 mmol) Hydroxylamin und 53 µL (0.38 mmol) Triethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 85°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wird mit Wasser und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung verdünnt und die organische Phase mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie via HPLC-MS.

Ausbeute: 5 mg (3.2 % d. Theorie)

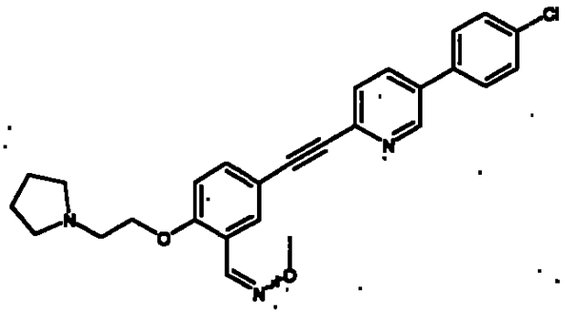
$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 445,953)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 446/448. gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 446/448

Retentionszeit HPLC: 5.25 min (Methode A)

Beispiel 3.57

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd *O*-methyl-oxim



Analog Beispiel 3.56a wird aus 250 mg (0.44 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 3.55b) und 50 mg (0.60 mmol) O-Methyl-hydroxylamin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 40 mg (20.1 % d. Theorie)

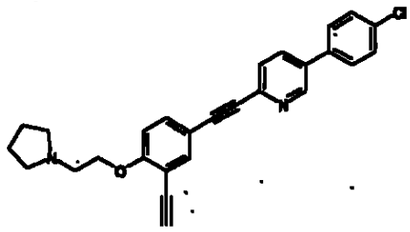
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459,980)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462

Retentionszeit HPLC: 8.11 min (Methode A)

Beispiel 3.58

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethinyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



Zu einer Lösung von 300 mg (0.66 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 3.55b) und 183 mg (1.32 mmol) K_2CO_3 in 9 mL MeOH werden 152 mg (0.79 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphorsäure-dimethylester in 2 mL MeOH gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei RT gerührt und mit 20 mL DCM verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt via HPLC-MS.

Ausbeute: 104 mg (37.0 % d. Theorie)

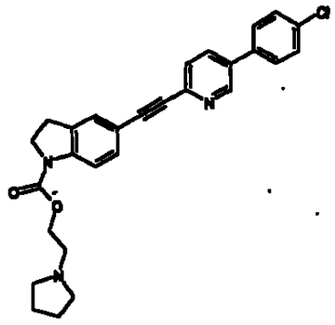
$C_{27}H_{23}ClN_2O$ (M= 426,950)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429

Retentionszeit HPLC: 7.69 min (Methode A)

Beispiel 3.59

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester



3.59a 5-Brom-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester

Zu einer Lösung von 868 mg (5.00 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid und 1.70 g (12.2 mmol) K_2CO_3 in 15 mL DMF wird 1.00 g (4.95 mmol) 5-Bromindolin zugegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h bei 70°C gerührt und nochmals *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 3 h bei 70°C gerührt und dann mit 25 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: EtOAc/MeOH 9:1 nach EtOAc/MeOH 4:1).

Ausbeute: 687 mg (47.0 % d. Theorie)

$C_{15}H_{19}BrN_2O_2$ (M= 339,235)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 339/341 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 339/341

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.59b 5-Iod-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester (700 mg, 2.37 mmol).

Ausbeute: 590 mg (64.4 % d. Theorie)

$C_{15}H_{19}IN_2O_2$ (M= 386,235)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 387 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 387

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.59c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester (120 mg, 0.31 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 48 mg (32.8 % d. Theorie)

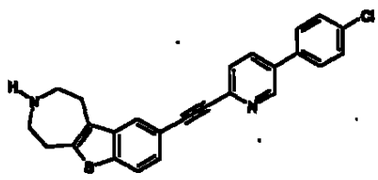
$C_{28}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 471,991)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 472/474 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 472/474

Retentionszeit HPLC: 7.66 min (Methode A)

Beispiel 3.60

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen



3,60a 4-Brom-5-oxo-azepan-1-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 92.7 g (500 mmol) 4-Oxo-azepan-1-carbonsäureethylester in 350 mL Chloroform werden 79.9 g (500 mmol) Brom gegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 118 g (89.3 % d. Theorie)

$C_9H_{14}BrNO_3$ (M= 264,135)

3.60 b 4-(4-Brom-phenylsulfanyl)-5-oxo-azepan-1-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 84.5 g (320 mmol) 4-Brom-5-oxo-azepan-1-carbonsäure-ethylester und 32.4 g (320 mmol) Triethylamin in 80 mL Chloroform werden über 45 min 60.5 g (320 mmol) 4-Bromthiophenol in 300 mL Chloroform gegeben, so dass die

Innentemperatur 40°C nicht überschreitet. Die Reaktionslösung wird 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit verdünnter Ammoniak-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 und K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch mehrere Säulenchromatographien an Kieselgel.

Ausbeute: 44.4 g (37.2 % d. Theorie)

$C_{15}H_{18}BrNO_3S$ (M= 372,30)

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Chloroform/Aceton 19:1)

3.60c 3-Brom-5,6,8,9-tetrahydro-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen-7-carbonsäure-ethylester

Eine Lösung von 44.3 g (119 mmol) 4-(4-Brom-phenylsulfanyl)-5-oxo-azepan-1-carbonsäureethylester in 443 g Polyphosphorsäure wird 45 min auf 80°C erwärmt und dann mit 1000 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch mehrere Säulenchromatographien an Kieselgel (Chloroform/EtOAc 19:1) und durch Umkristallisation aus MeOH/Aceton.

Ausbeute: 22.4 g (52.8 % d. Theorie)

$C_{15}H_{16}BrNO_2S$ (M= 354,28)

Schmelzpunkt: 109°C

3.60d 3-Brom-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen

Zu einer Lösung von 19.0 g (53.5 mmol) 3-Brom-5,6,8,9-tetrahydro-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen-7-carbonsäureethylester werden 30.0 g (53.5 mmol) KOH in 700 mL EtOH gegeben. Bei Normaldruck wird EtOH durch Destillation entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Mit HCl wird die Lösung sauer gestellt. Anschließend stellt man mit NaOH basisch und die wässrige Phase wird viermal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 und K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch mehrere Säulenchromatographien an Kieselgel.

Ausbeute: 12.6 g (83.0 % d. Theorie)

$C_{12}H_{12}BrNS$ (M= 282,22)

Schmelzpunkt: 89°C.

3.60e 3-Iod-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Brom-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen (1.80 g, 6.38 mmol).

Ausbeute: 1.80 g (85.7 % d. Theorie)

$C_{12}H_{12}INS$ (M= 329,205)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 330 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 330

Retentionszeit HPLC: 5.45 min (Methode A)

3.60f 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 3-Iod-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen (770 mg, 2.34 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (500 mg, 2.34 mmol).

Ausbeute: 350 mg (36.0 % d. Theorie)

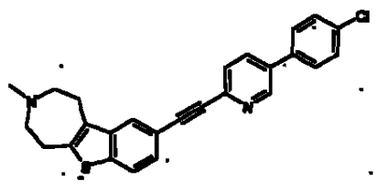
$C_{25}H_{19}ClN_2S$ (M= 414,961)

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

Retentionszeit HPLC: 7.41 min (Methode A)

Beispiel 3.61

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen



Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-10-thia-7-aza-benzo[*a*]azulen (siehe 3.60f) in 5 mL Acetonitril werden 0.18 mL (2.41 mmol) 37% Formalin-Lösung in Wasser gegeben. Dann werden 60 mg (0.96 mmol) $NaBH_3CN$ und 56 µL (0.96 mmol) Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 2 M NaOH versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das

Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie via HPLC-MS.

Ausbeute: 3 mg (2.9 % d. Theorie)

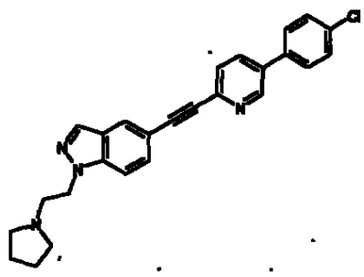
$C_{26}H_{21}ClN_2S$ (M= 428,988)

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

Retentionszeit HPLC: 4.97 min (Methode B)

Beispiel 3.62

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol



3.62a 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol und 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Zu einer Lösung von 5.00 g (31.0 mmol) 5-Nitroindazol in 100 mL Acetonitril werden nacheinander 10.5 g (62.0 mmol) 1-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid und 12.9 g (93.0 mmol) K_2CO_3 zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt und weitere 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung der Lösung wird von unlöslichen Salzen abfiltriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Es liegt ein 4:1 Gemisch von 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol und 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol vor. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (PE/EtOAc 3:2).

5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol

Ausbeute: 4.00 g (49.6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M= 260,298)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 261 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 261

R_f-Wert: 0.78 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Ausbeute: 1.00 g (12.4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M= 260,298)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 261 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 261

R_f-Wert: 0.61 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

3.62b 1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol-5-ylamin

Zu einer Lösung von 3.50 g (13.4 mmol) 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol in 50 mL EtOAc werden 0.50 g Raney-Nickel gegeben und die Reaktionsmischung bei 1.4 bar H_2 20 h bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.90 g (93.6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M= 230,315)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 231 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 231

3.62c 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol

1.00 g (4.34 mmol) 1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol-5-ylamin wird in 9.76 mL 48% Bromwasserstoffsäure und 9.76 mL Wasser gelöst und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. 2.5 M Natriumnitrit-Lösung (300 mg in 1.74 mL Wasser) wird langsam zugetropft. Die Reaktion wird 10 min bei 0°C gerührt und dann eine Lösung von 935 mg (6.51 mmol) CuBr in 3.42 mL 48% Bromwasserstoffsäure zugetropft. Die Reaktion wird auf 60°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 500 mg (39.1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M= 294,197)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 294/296 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 294/296

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

3.62d 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol (500 mg, 1.70 mmol).

Ausbeute: 230 mg (39.7 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341,197)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 342 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 342

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH 4:1)

3.62e 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol Hydroiodid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol (230 mg, 0.67 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (144 mg, 0.67 mmol).

Ausbeute: 90 mg (24.1 % d. Theorie)

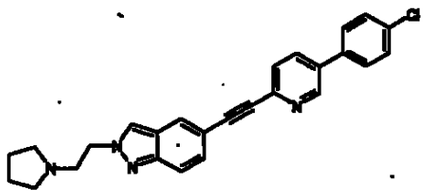
$C_{26}H_{23}ClN_4$*HI (M= 554,865)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429

Retentionszeit HPLC: 4.59 min (Methode B)

Beispiel 3.63

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol



3.63a 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol-5-ylamin

Analog Beispiel 3.62b wird aus 1.0 g (3.84 mmol) 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol (siehe 3.62a) das Produkt erhalten.

Ausbeute: 840 mg (94.9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M= 230,315)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 231 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 231

3.63b 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Analog Beispiel 3.62c wird aus 840 mg (3.65 mmol) 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol-5-ylamin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 440 mg (41.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M= 294,197)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 294/296 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 294/296

Retentionszeit HPLC: 5.04 min (Methode A)

3.63c 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol (440 mg, 1.50 mmol).

Ausbeute: 170 mg (33.3 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341,197)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 342 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 342

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH 4:1)

3.63d 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol (170 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (106 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 100 mg (42.3 % d. Theorie)

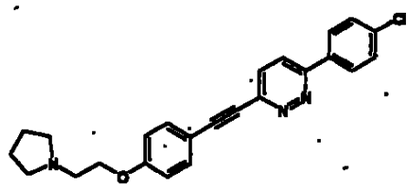
$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M= 426,953)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429

Retentionszeit HPLC: 4.61 min (Methode B)

Beispiel 3.64

3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridazin



3.64a 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung aus 10.8 g (70.5 mmol) 3,6-Dichlorpyridazin, 10 mL (20 mmol) einer 2 M Na_2CO_3-Lösung und 600 mg (0.73 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ in 150 mL 1,4-Dioxan bei 110°C über 2 h eine Lösung von 11.3 g (70.5 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 50 mL 1,4-Dioxan zugegeben. Die

Reaktionsmischung wird 1 h bei 110°C gerührt. 100 mL Wasser werden zugegeben und die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Eine Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyc/EtOAc 4:1).

Ausbeute: 8.00 g (50.4 % d. Theorie)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M= 225,079)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 225/227/229 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 225/227/229

Retentionszeit HPLC: 5.20 min (Methode A)

3.64b 3-(4-Chlor-phenyl)-6-trimethylsilanylethinyl-pyridazin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 2.25 g (10.0 mmol) 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin in 50 mL Acetonitril und 20 mL THF nacheinander 3.48 mL (25.0 mmol) Triethylamin und 2.08 mL (15.0 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan gegeben. Dann werden 292 mg (0.40 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ und 76 mg (0.40 mmol) CuI gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 1.00 g (34.9 % d. Theorie)

$C_{15}H_{15}ClN_2Si$ (M= 286,839)

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

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, DCM)

3.64c 3-(4-Chlor-phenyl)-6-ethinyl-pyridazin

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.49 mmol) 3-(4-Chlor-phenyl)-6-trimethylsilanylethinyl-pyridazin in 10 mL DCM werden bei 0°C 1.10 g (3.49 mmol) TBAF gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung 30 min gerührt. Es wird Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 700 mg (93.5 % d. Theorie)

$C_{12}H_7ClN_2$ (M= 214.656)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 215/217 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 215/217

Retentionszeit HPLC: 5.16 min (Methode B)

3.64d 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridazin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (200 mg, 0.63 mmol) und 3-(4-Chlor-phenyl)-6-ethinyl-pyridazin (135 mg, 0.63 mmol).

Ausbeute: 15 mg (5.9 % d. Theorie)

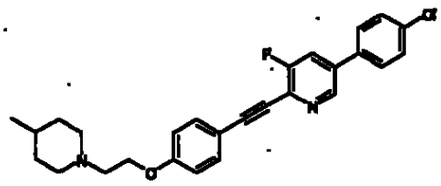
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M= 403,915)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406

Retentionszeit HPLC: 5.01 min (Methode A)

Beispiel 3.65

5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin



3.65a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 5.72 g (26.0 mmol) 4-Iod-phenol und 4.20 g (26.0 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-4-methyl-piperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.60 g (29.0 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}INO$ (M= 345,226)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 346 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 346

Retentionszeit HPLC: 5.70 min (Methode A)

3.65b 5-(4-Chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin-2-ol

Zu einer Lösung aus 22.1 g (101 mmol) 5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ol, 200 mL (400 mmol) einer 2 M Na_2CO_3-Lösung und 731 mg (1.00 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ in 400 mL Aceton und 80 mL Wasser werden unter Argon 23.5 g (150 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei 60°C gerührt.

Aceton wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 160 mL 1 M Citronensäure auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc und einmal mit MeOH

extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc verrieben.

Ausbeute: 9.70 g (22.0 % d. Theorie)

$C_{11}H_7ClN_2O_3$ (M= 250,643)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 249/251 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 249/251

Retentionszeit HPLC: 6.83 min (Methode A)

3.65c 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin

Zu einer Lösung von 9.70 g (38.7 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin-2-ol und 14.5 mmol (45.0 mmol) Tetrabutylammoniumbromid in 100 mL Toluol werden 13.2 g (93.0 mmol) Phosphorpentoxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei 95°C gerührt. Nach Abkühlung wird die Toluolphase durch Dekantieren entfernt und der Rückstand zweimal mit Toluol versetzt und abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.90 g (40.4 % d. Theorie)

$C_{11}H_6BrClN_2O_2$ (M= 313,540)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 313/315/317 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 313/315/317

Retentionszeit HPLC: 6.01 min (Methode B)

3.65d 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin

Eine Lösung von 5.60 g (17.9 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin, 20.3 g (90.0 mmol) Zinn(II)-chlorid und 18.9 g (225 mmol) $NaHCO_3$ in 300 mL EtOAc wird 30 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit DCM verrieben und nach Filtration wird der Filterrückstand an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 3.50 g (69.1 % d. Theorie)

$C_{11}H_8BrClN_2$ (M= 283,557)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 283/285/287 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 283/285/287

Retentionszeit HPLC: 5.45 min (Methode B)

3.65e 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.53 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin in 2 mL Wasser und 2.04 mL konzentrierter HCl werden bei -5°C 243 mg (3.53 mmol) Natriumnitrit in 0.5 mL Wasser zugetropft. Dann werden bei 0°C 1.56 mL (10.6 mmol) 60% Hexafluorphosphorsäure in Wasser zugegeben und die Reaktion eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Das Diazoniumsalz wird abgesaugt, mit kaltem Wasser, Isopropanol und Ether gewaschen und im Exsikkator bei RT und 7 mbar über Nacht getrocknet. Dieses wird dann portionenweise bei 90°C in 50 mL PE (Siedepunkt 100-140°C) eingetragen. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird das Gemisch mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die organische Phase nacheinander mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt.

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE).

Ausbeute: 460 mg (45.5 % d. Theorie)

$C_{11}H_6BrClFN$ (M= 286,533)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 286/288/290 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 286/288/290

Retentionszeit HPLC: 6.24 min (Methode B)

3.65f 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-trimethylsilanylethinyl-pyridin

Analog Beispiel 3.64b wird aus 460 mg (1.61 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin und 0.33 mL (2.41 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan das Produkt erhalten.

Ausbeute: 490 mg (100 % d. Theorie)

$C_{16}H_{15}ClFNSi$ (M= 303,842)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 304/306 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 304/306

3.65g 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin

Analog Beispiel 3.64c wird aus 490 mg (1.61 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-trimethylsilanylethinyl-pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 300 mg (57.4 % d. Theorie)

$C_{13}H_7ClFN$ (M= 231,659)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 232/234 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 232/234

3.65h 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-[4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (164 mg, 0.48 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin (110 mg, 0.48 mmol).

Ausbeute: 14 mg (6.6 % d. Theorie)

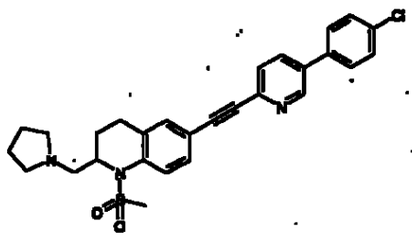
$C_{27}H_{26}ClFN_2O$ (M= 448.972)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 449/451 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 449/451

Retentionszeit HPLC: 5.16 min (Methode B)

Beispiel 3.66

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methansulfonyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin



Zu einer Lösung von 200 mg (0.47 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 3.46) in 5 mL DCM werden bei 0°C nacheinander 0.13 mL (0.93 mmol) Triethylamin und 36 µL (0.47 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Es werden nochmals 36 µL (0.47 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 9 mg (3.8 % d. Theorie)

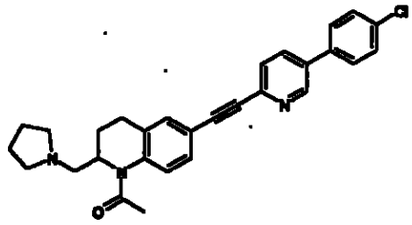
$C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ (M= 506,071)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 506/508 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 506/508

Retentionszeit HPLC: 5.26 min (Säule aus Methode A; isokratisch: 30% Acetonitril)

Beispiel 3.67

1-{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-3,4-dihydro-2*H*-chinolin-1-yl}-ethanon



Zu einer Lösung von 220 mg (0.51 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 3.46) in 5 mL DCM werden 74 µL (0.77 mmol) Acetanhydrid gegeben und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Weitere 0.37 mL (3.85 mmol) Acetanhydrid werden zugegeben und die Reaktion weitere 4 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 105 mg (43.5 % d. Theorie)

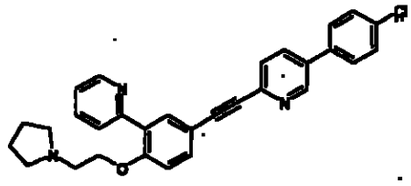
$C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M= 470,019)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 470/472 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 470/472

Retentionszeit HPLC: 7.08 min (Methode A)

Beispiel 3.68

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-pyridin-2-yl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



Zu einer Lösung aus 115 mg (0.24 mmol) 2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin (siehe Beispiel 3.7), 0.5 mL (1.00 mmol) einer 2 M Na_2CO_3-Lösung und 15 mg (0.24 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium in 1 mL 1,4-Dioxan und 0.3 mL Methanol werden 30 mg (0.24 mmol) Pyridin-3-boronsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 1:1:0.1).

Ausbeute: 1.8 mg (1.6 % d. Theorie)

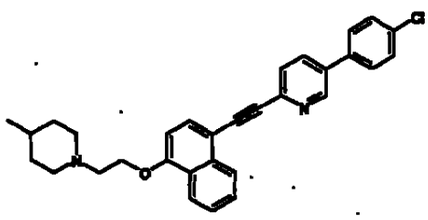
$C_{30}H_{26}ClN_3O$ (M= 480,01)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 480/482 gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 480/482

Retentionszeit HPLC: 6.50 min (Methode A)

Beispiel 3.69

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthyl-1-ylethinyl}-pyridin



3.69a 1-[2-(4-Brom-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.0 g (5.35 mmol) 4-Brom-naphthyl-1-ol und 323 mg (2.00 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-4-methyl-piperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 530 mg (97.0 % d. Theorie)

$C_{18}H_{22}BrNO$ (M= 348,286)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 348/350 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 348/350

Retentionszeit HPLC: 7.10 min (Methode A)

3.69b 1-[2-(4-Iod-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (530 mg, 1.52 mmol).

Ausbeute: 500 mg (83.1 % d. Theorie)

$C_{18}H_{22}INO$ (M= 395,287)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 396 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 396

Retentionszeit HPLC: 6.74 min (Methode A)

3.69c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthyl-1-ylethinyl}-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (277 mg, 0.70 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (150 mg, 0.70 mmol).

Ausbeute: 66 mg (19.6 % d. Theorie)

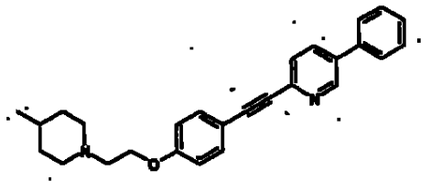
$C_{31}H_{29}ClN_2O$ (M= 481,043)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 481/483 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 481/483

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 3.70

2-[4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-5-phenyl-pyridin



3.70a 5-Brom-2-[4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (345 mg, 1.00 mmol) und 5-Brom-2-ethinyl-pyridin (83 mg, 0.39 mmol).

Ausbeute: 100 mg (25.0 % d. Theorie)

$C_{21}H_{23}BrN_2O$ (M= 399,334)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 399/401 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 399/401

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

3.70.b 2-[4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-5-phenyl-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 100 mg (0.25 mmol) 5-Brom-2-[4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-pyridin, 0.25 mL (0.50 mmol) einer 2 M Na_2CO_3-Lösung und 4 mg (0.01 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ in 5 mL 1,4-Dioxan und 2 mL MeOH 30 mg (0.25 mmol) Phenylboronsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 Tage bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit 40 mL Wasser und schließlich mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels HPLC-MS und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5 nach DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1).

Ausbeute: 27 mg (27.2 % d. Theorie)

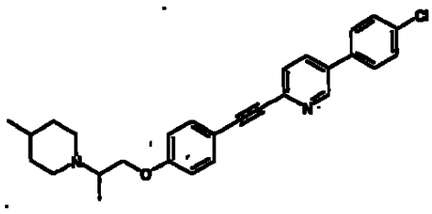
$C_{27}H_{28}N_2O$ (M= 396,537)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 397 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 397

Retentionszeit HPLC: 7.61 min (Methode A).

Beispiel 3.71

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethinyl}-pyridin



3.71a 1-(4-Iod-phenoxy)-propan-2-ol

Analog Beispiel 3.1e werden aus 1.39 g (10.0 mmol) 1-Brom-2-propanol und 2.20 g (10.0 mmol) 4-Iodphenol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.00 g (71.9 % d. Theorie)

$C_9H_{11}IO_2$ (M= 278,091)

ber.: Molpeak $(M+Na)^+$: 301 gef.: Molpeak $(M+Na)^+$: 301

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

3.71b 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-propan-2-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(4-Iod-phenoxy)-propan-2-ol (2.00 g, 7.19 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (1.54 g, 7.20 mmol).

Ausbeute: 1.50 g (57.3 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363,847)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 364/366 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 364/366

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

3.71c Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylester

Zu einer Lösung von 1.50 g (4.12 mmol) 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-propan-2-ol und 1.14 mL (8.20 mmol) Triethylamin in 80 mL THF werden bei RT 0.35 mL (4.50 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und die Reaktion 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 40 mL *tert*-Butylmethylether und 60 mL Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc).

Ausbeute: 1.00 g (54.9 % d. Theorie)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M= 441,937)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

3.71d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethinyl}-pyridin

Zu einer Lösung von 133 mg (0.30 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylester in 2 mL DMF werden 0.21 mL (1.80 mmol) 4-Methylpiperidin gegeben und das Gemisch 16 h bei 60°C und 6 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Isopropanol verrieben, abgesaugt und im Umluftrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 65 mg (48.7 % d. Theorie)

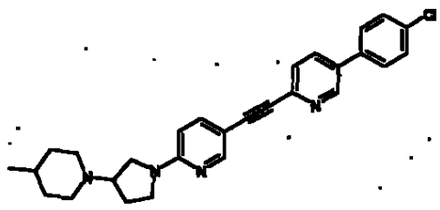
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445,009)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447

Retentionszeit HPLC: 5.37 min (Methode B)

Beispiel 3.72

(1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methylpiperidin



3.72a (*R*)-1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol

Analog Beispiel 3.31a (Reaktionszeit: 60 min bei 140°C) wird aus 2.72 g (11.5 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 1.00 g (11.5 mmol) (*R*)-3-Pyrrolidinol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (43.0 % d. Theorie)

$C_9H_{11}BrN_2O$ (M= 243,105)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 242/244 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 242/244

Retentionszeit HPLC: 3.43 min (Methode A)

3.72b (*R*)-1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (*R*)-1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol (1.20 g, 4.94 mmol).
Ausbeute: 1.30 g (90.8 % d. Theorie)
$C_9H_{11}IN_2O$ (M= 290,105)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 291 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 291
Retentionszeit HPLC: 3.48 min (Methode A)

3.72c (*R*)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-ol
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (*R*)-1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol (1.30 g, 4.48 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (957 mg, 4.48 mmol).
Ausbeute: 1.36 g (80.7 % d. Theorie)
$C_{22}H_{18}ClN_3O$ (M= 375,861)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 376/378 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 376/378
Retentionszeit HPLC: 6.76 min (Methode A)

3.72d 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-on
Zu einer Lösung von 200 mg (0.53 mmol) (*R*)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-ol in 10 mL DCM werden 0.43 mL (5.32 mmol) Pyridin und 2.26 g (0.80 mmol, 15 Gewichtsprozent) Dess-Martin-Periodinan in DCM gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt und zu einer Lösung von halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung und *tert*-Butylmethylether gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 100 mg (35.2 % d. Theorie)
$C_{22}H_{16}ClN_3O$ (M= 373,845)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 374/376 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 374/376

3.72e (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methylpiperidin
Zu einer Lösung von 100 mg (0.19 mmol, 70% Reinheit) 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-on und 22 µL 4-Methylpiperidin (0.19 mmol) in 5 mL THF werden 48 mg (0.22 mmol) $NaBH(OAc)_3$ und 27 µL (0.47 mmol)

Essigsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 11 mg (12.9 % d. Theorie)

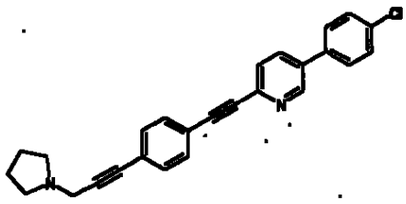
$C_{28}H_{29}ClN_4$ (M= 457,023)

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

Retentionszeit HPLC: 5.19 min (Methode A)

Beispiel 3.73

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-inyl)-phenylethinyl]-pyridin



3.73a 1-[3-(4-Brom-phenyl)-prop-2-inyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Brom-iodbenzol (10.9 g, 38.5 mmol) und 1-Prop-2-inyl-pyrrolidin (4.20 g, 71% Reinheit, 27.3 mmol).

Ausbeute: 6.40 g (88.7 % d. Theorie)

$C_{13}H_{14}BrN$ (M= 264,167)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 264/266 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 264/266

3.73b 1-[3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-inyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[3-(4-Brom-phenyl)-prop-2-inyl]-pyrrolidin (3.2 g, 12.1 mmol).

Ausbeute: 230 mg (4.6 % d, Theorie)

$C_{13}H_{14}IN$ (M= 311,168)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 312 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 312

3.73c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-inyl)-phenylethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-inyl]-pyrrolidin (230 mg, 75%, 0.55 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (118 mg, 0.55 mmol).

Ausbeute: 96 mg (43.7 % d. Theorie)

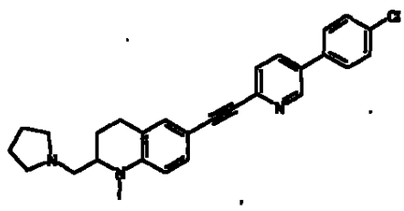
$C_{26}H_{21}ClN_2$ (M= 396,924)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 397/399 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 397/399

Retentionszeit HPLC: 5.03 min (Methode B)

Beispiel 3.74

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin



Zu einer Lösung von 350 mg (0.82 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 3.46) in 1.6 mL THF werden 37 mg (1.23 mmol) Paraformaldehyd in 1.8 mL THF gegeben. Zu diesem Gemisch werden 0.24 mL Essigsäure und 1.2 mL THF gegeben. Schließlich werden 1.00 g (2.05 mmol) Cyanoborhydrid-Resin (Makroporöses Polystyren, Beladung: 2.04 mmol/g) zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat mit 1.50 g (2.15 mmol) Toluolsulfonsäure-Resin (Makroporöses Polystyren, Beladung: 1.43 mmol/g) versetzt, 30 min geschüttelt und abgesaugt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 33 mg (9.1 % d. Theorie)

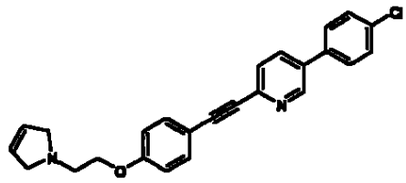
$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M= 442,008)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444

Retentionszeit HPLC: 5.22 min (Methode B)

Beispiel 4

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin



4a 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol

Eine Suspension von 11 g (50 mmol) 4-Iodphenol, 3.88 mL (55 mmol) 2-Bromethanol und 8.3 g (60 mmol) K_2CO_3 in 60 mL Aceton wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 2.9 g (22.0 % d. Theorie)

$C_8H_9IO_2$ (M= 264,064)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 264 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 264

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

4b 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethanol

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 2.9 g (11 mmol) 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol und 2.35 g (11 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin in 50 mL Piperidin 253 mg (0.22 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 42 mg (0.22 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit EtOAc verrührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.1 g (54.7 % d. Theorie)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M= 349,820)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 350 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 350

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

4c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 85 mg (0.24 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethanol und 41 µL (0.29 mmol) Triethylamin in 10 mL DCM werden 23 µL (0.29 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das

Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Man tropft 46 µL (0.58 mmol) 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol zu, erwärmt auf RT und rührt über Nacht. Man gibt 1 mL DMF zu und erwärmt für 8 h auf 70°C. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (16.4 % d. Theorie)

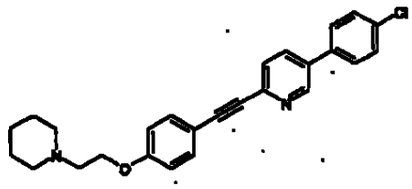
$C_{25}H_{21}ClN_2O$ (M= 400,912)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 401/403

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5)

Beispiel 4.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



4.1a Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl-ester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.2 g (6.29 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethanol und 1.74 mL (12.58 mmol) Triethylamin in 25 mL THF werden 0.59 mL (7.55 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden 5 mL Pyridin zugegeben und weitere 18 h bei RT gehalten. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Diethylether verrieben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.4 g (89.2 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO_4S$ (M= 427,910)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

4.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 85.6 mg (0.2 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl-ester in 2 mL DMF werden 99 µL (1.0 mmol) Piperidin gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand mit 5 mL Wasser und 40 mL DCM verrührt, die organische Phase wird abgetrennt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit 20 mL Diethylether verrieben und abgesaugt.

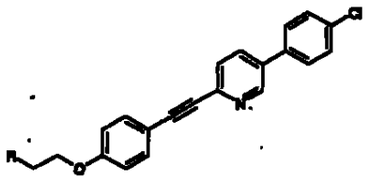
Ausbeute: 62 mg (74.3 % d. Theorie)

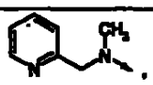
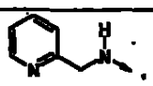
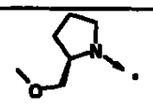
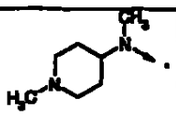
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

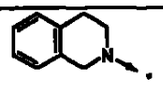
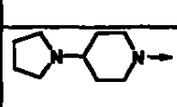
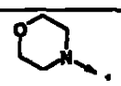
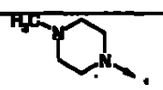
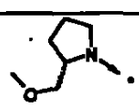
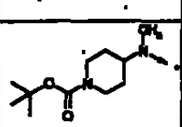
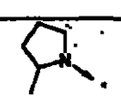
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

Retentionszeit HPLC: 6.51 min (Methode A)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 4.1b beschrieben hergestellt:

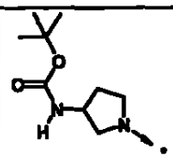
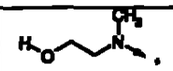
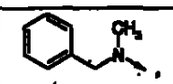


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
4.2		48.9	$C_{24}H_{21}ClN_2O$	389/391 $[M+H]^+$	6.15 (A)
4.3		27.5	$C_{28}H_{24}ClN_3O$	454/456 $[M+H]^+$	7.25 (A)
4.4		28.4	$C_{27}H_{22}ClN_3O$	440/442 $[M+H]^+$	7.46 (A)
4.5		50.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	7.46 (A)
4.6		27.2	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	5.86 (A)

4.7		69.9	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 $[M+H]^+$	7.98 (A)
4.8		55.8	$C_{28}H_{23}ClN_2O$	403/405 $[M+H]^+$	8.24 (A)
4.9		72.0	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 $[M+H]^+$	5.54 (A)
4.10		65.6	$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$	418/420 $[M+H]^+$	6.38 (A)
4.11		48.6	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	432/434 $[M+H]^+$	5.78 (A)
4.12		50.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	0.80 (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)
4.13		33.0	$C_{32}H_{36}ClN_3O_3$	546/548 $[M+H]^+$	0.75 (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)
4.14		54.0	$C_{28}H_{25}ClN_2O$	417/419 $[M+H]^+$	0.78 (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 4.1b beschrieben hergestellt, wobei man das Reaktionsgemisch nach Entfernen des Lösungsmittels mit 5 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, mit 40 mL DCM extrahiert und nach Abtrennen der organischen Phase diese mit Na_2SO_4 trocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)

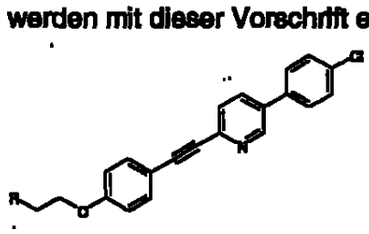
4.15		57.9	$C_{30}H_{32}ClN_3O_3$	518/520 $[M+H]^+$	7.94 (A)
4.16		73.7	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 $[M+H]^+$	6.29 (A)
4.17		61.8	$C_{29}H_{25}ClN_2O$	453/455 $[M+H]^+$	7.81 (A)

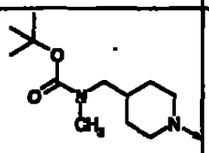
Zu einer Lösung von 1 eq. Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl-ester in DMF (2 mL/0.25 mmol) werden 3 eq. des entsprechenden Amins gegeben und das Reaktionsgemisch 16-72 h bei 60-70°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt in 2 Varianten:

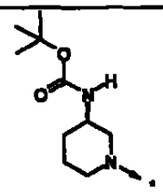
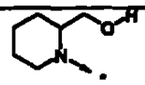
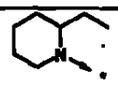
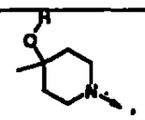
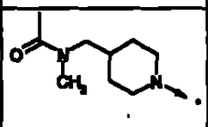
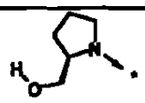
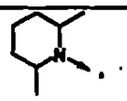
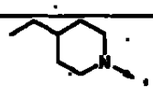
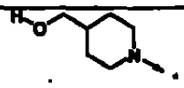
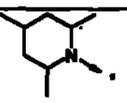
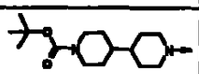
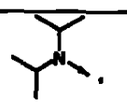
Variante A: Das Reaktionsgemisch wird direkt via HPLC gereinigt.

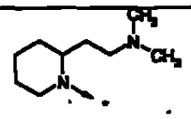
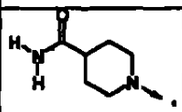
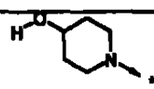
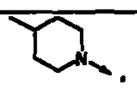
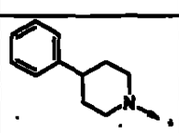
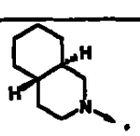
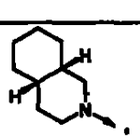
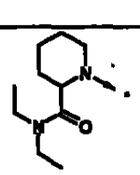
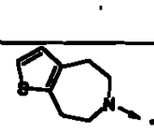
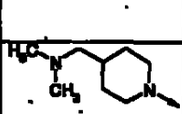
Variante B: Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird der entstandene Niederschlag mit 1.5 mL Isopropanol versetzt, abgesaugt, mit wenig Isopropanol nach gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 30°C über Nacht getrocknet.

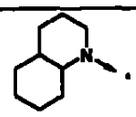
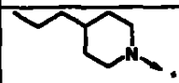
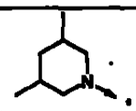
Die folgenden Verbindungen werden mit dieser Vorschrift erhalten:



Beispiel	R	Ausbeute (%) (Variante)	Summen-formel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
4.18		53.6 (A)	$C_{33}H_{35}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5.44 (B)

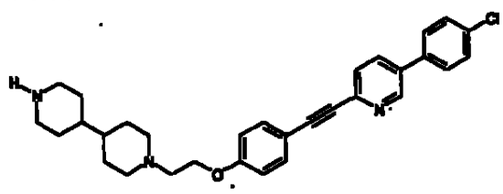
4.19		37.6 (A)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 $[M+H]^+$	5.24 (B)
4.20		42.1 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	7.19 (A)
4.21		41.3 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7.95 (A)
4.22		40.3 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4.68 (B)
4.23		69.3 (A)	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 $[M+H]^+$	6.86 (A)
4.24		70.2 (A)	$C_{28}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	4.68 (A)
4.25		27.0 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	5.30 (B)
4.26		23.4 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	8.09 (A)
4.27		70.7 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	6.79 (A)
4.28		20.0 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.49 (B)
4.29		66.6 (B)	$C_{36}H_{42}ClN_3O_3$	600/602 $[M+H]^+$	5.70 (B)
4.30		9.2 (A)	$C_{27}H_{29}ClN_2O$	433/435 $[M+H]^+$	5.20 (B)

4.31		22.9 (A)	$C_{30}H_{34}ClN_3O$	488/490 $[M+H]^+$	5.60 (A)
4.32		87.0 (B)	$C_{27}H_{28}ClN_3O_2$	460/462 $[M+H]^+$	0.12 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.33		48.0 (B)	$C_{28}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0.13 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.34		39.0 (B)	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 $[M+H]^+$	0.28 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.35		61.7 (B)	$C_{31}H_{29}ClN_2O$	493/495 $[M+H]^+$	0.35 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.36		20.4 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0.25 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.37		75.6 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0.23 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.38		69.0 (B)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 $[M+H]^+$	0.20 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.39		40.5 (B)	$C_{28}H_{23}ClN_2O$	415/417 $[M+H]^+$	0.22 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.40		63.5 (B)	$C_{29}H_{25}ClN_2OS$	485/487 $[M+H]^+$	0.18 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
4.41		38.8 (B)	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/476 $[M+H]^+$	0.09 (DCM/MeOH/NH_3

					95:5:0.5)
4.42		41.7 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0.30 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.43		55.8 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	0.23 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.44		29.7 (B)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	0.32 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 4.45

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidin



Zu einer Lösung von 200 mg (0.33 mmol) 1'-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4:29) in 5 mL DCM werden 3 mL einer 5 N HCl-Lösung in Isopropanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit 30 mL DCM, neutralisiert mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung, versetzt mit 30 mL Wasser, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 127 mg (76.3 % d. Theorie)

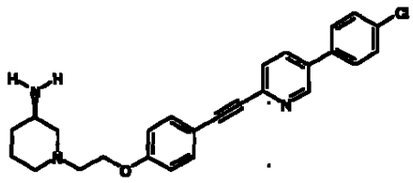
$C_{31}H_{34}ClN_3O$ (M= 500,089)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 500/502 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 500/502

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 4.46

(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ylamin



Zu einer Lösung von 110 mg (0.21 mmol) [(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4.19) in 5 mL DCM werden 1.5 mL einer 5 N HCl-Lösung in Isopropanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird mit wenig *tert*-Butylmethylether versetzt, filtriert, mit *tert*-Butylmethylether gewaschen und bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 104 mg (99.5 % d. Theorie)

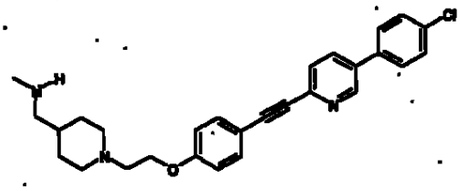
$C_{26}H_{28}ClN_3O*2HCl$ (M= 504,892)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 432/434 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 432/434

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 4.47

[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-methyl-amin



Hergestellt analog Beispiel 4.46 aus 160 mg (0,29 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-methyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4.18).

Ausbeute: 156 mg (100 % d. Theorie)

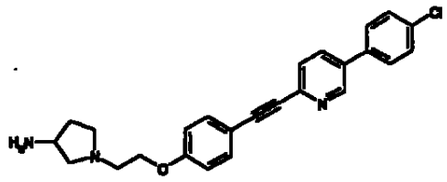
$C_{28}H_{30}ClN_3O*2HCl$ (M= 532,946)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 4.48

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ylamin



Zu einer Lösung von 45 mg (0.09 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4.15) in 5 mL DCM werden 1 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 20 mL DCM, wäscht die organische Phase mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 15 mg (41.3 % d. Theorie)

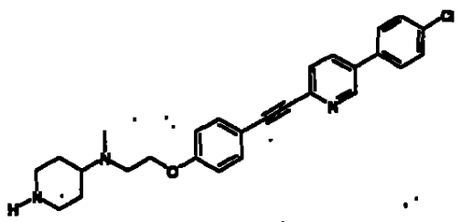
$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M= 417,943)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 418/420 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 418/420

Retentionszeit HPLC: 5.86 min (Methode A)

Beispiel 4.49

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin



Zu einer Lösung von 22 mg (0.04 mmol) 4-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 5 mL DCM werden 60 µL (0.8 mmol) Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein und verrührt den Rückstand mit Diethylether. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 12 mg (67.3 % d. Theorie)

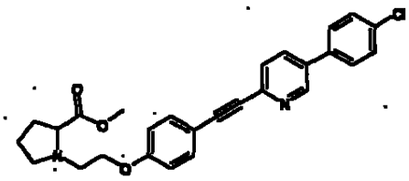
$C_{27}H_{28}ClN_3O^*CF_3COOH$ (M= 560,017)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447

R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

Beispiel 4.50

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester



Zu einer Lösung von 171 mg (0.4 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethylester in 2 mL DMF werden 0.15 mL Ethyldiisopropylamin und 73 mg (0.44 mmol) Prolin-methylester (eingesetzt als Hydrochlorid) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand via HPLC.

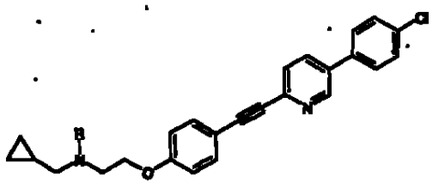
Ausbeute: 10 mg (5.4 % d. Theorie)

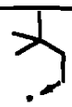
$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M= 460,965)

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

R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

Mit beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:

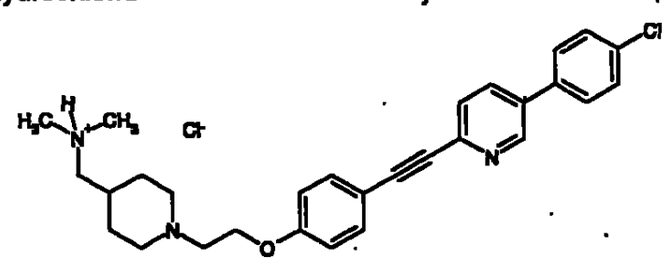


Beispiel	R
4.51	
4.52	
4.53	

4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

Beispiel 4.58

[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-dimethyl-amin Hydrochlorid



Eine Lösung von 15 mg (0.03 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-dimethyl-amin (Beispiel 4.41) in 6 mL DCM und 4 mL Aceton wird solange mit gesättigter etherischer HCl-Lösung versetzt bis sich bei der Zugabe kein Niederschlag mehr bildet. Das entstandene Salz wird im Stickstoffstrom abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 10 mg (61.2 % d. Theorie)

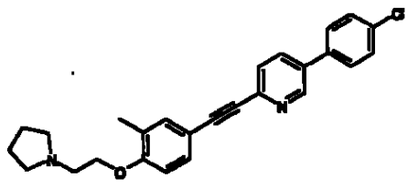
$C_{29}H_{32}ClN_3O^*HCl$ (M= 510,512)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 474/476 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 474/476

Fp: >250°C

Beispiel 5

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



5a 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 0.48 g (11 mmol) NaH in 50 mL THF 2.34 g (10 mmol) 4-Iod-2-methyl-phenol portionenweise zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann werden 0.85 mL (12 mmol) 2-Bromethanol, gelöst in 5 mL THF, zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 5 mL DMF und erhitzt das Reaktionsgemisch für 8 h auf 70°C. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet mit Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.39 g (14.0 % d. Theorie)

$C_9H_{11}IO_2$ (M= 278,091)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 279 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 279

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

5b 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol

Hergestellt analog Beispiel 4b aus 380 mg (1.37 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol und 292 mg (1.37 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin in 38 mL Piperidin.

Ausbeute: 340 mg (68.4 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363,847)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 364 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 364

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

5c Methansulfonsäure 2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl-ester

Hergestellt analog Beispiel 4.1a aus 310 mg (0.93 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol und 88 µL (1.12 mmol) Methansulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 300 mg (72.7 % d. Theorie)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M= 441,937)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 442/444

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

5d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Eine Lösung von 110 mg (0.25 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl-ester in 2.11 mL (25 mmol) Pyrrolidin wird 3 h auf 70°C erwärmt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels und Umkristallisation aus EtOH erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 55 mg (52.8 % d. Theorie)

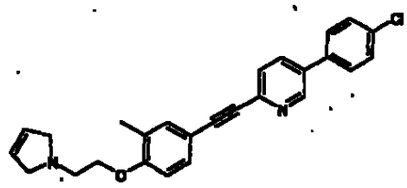
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

Retentionszeit HPLC: 7.19 min (Methode A)

Beispiel 5.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin



Hergestellt analog Beispiel 5d aus 110 mg (0.25 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl-ester und 1.92 mL (25 mmol) 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol.

Ausbeute: 10 mg (9.6 % d. Theorie)

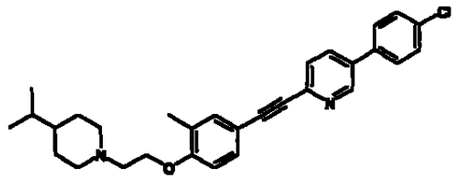
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M= 414,939)

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

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 5.2

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-isopropyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin



Zu einer Lösung von 88 mg (0.2 mmol) Methansulfonsäure-2-[4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy]-ethyl-ester und 0.34 mL (2 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1.8 mL DMF werden 164 mg (1.0 mmol) 4-Isopropyl-piperidin (eingesetzt als Hydrochlorid) gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man filtriert durch einen Spritzenfilter und reinigt den Reaktionsansatz via HPLC.

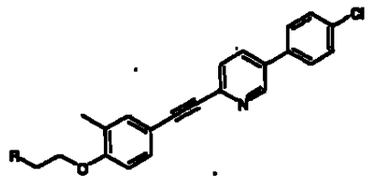
Ausbeute: 18 mg (19.4 % d. Theorie)

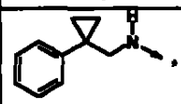
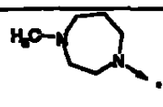
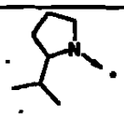
$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473,063)

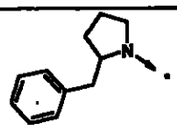
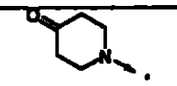
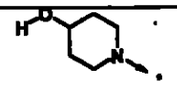
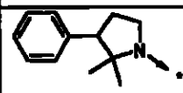
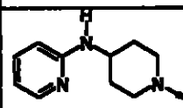
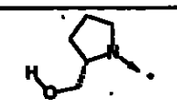
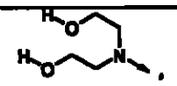
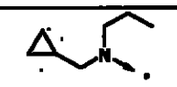
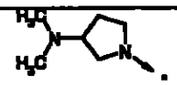
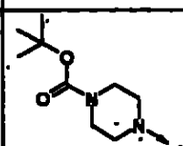
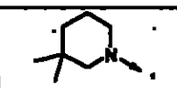
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 473/475 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 473/475

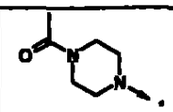
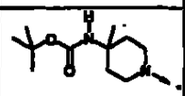
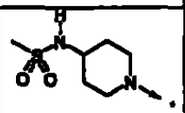
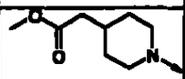
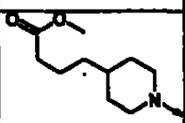
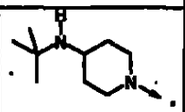
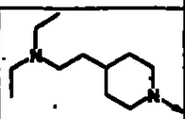
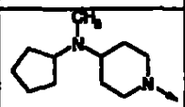
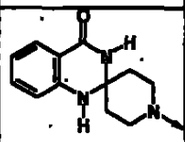
Retentionszeit HPLC: 5.70 min (Methode B)

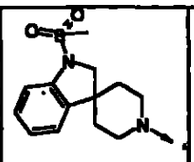
Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt:



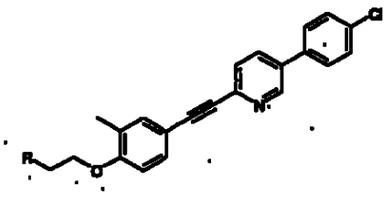
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.3		18.3	$C_{32}H_{29}ClN_2O$	493/495 $[M+H]^+$	5.70 (B)
5.4		48.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4.22 (B)
5.5		10.9	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.49 (B)

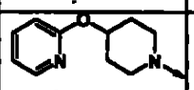
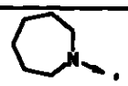
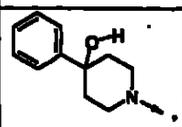
5.6		25.6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 $[M+H]^+$	5.73 (B)
5.7		20.2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 $[M+H]^+$	4.82 (B)
5.8		24.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4.69 (B)
5.9		17.3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 $[M+H]^+$	5.83 (B)
5.10		40.1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 $[M+H]^+$	4.25 (B)
5.11		12.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4.89 (B)
5.12		31.0	$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 $[M+H]^+$	4.62 (B)
5.13		17.7	$C_{28}H_{23}ClN_2O$	415/417 $[M+H]^+$	5.03 (B)
5.14		29.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.46 (B)
5.15		52.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4.15 (B)
5.16		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 $[M+H]^+$	5.43 (B)
5.17		19.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.43 (B)

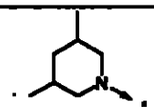
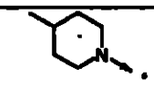
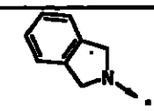
5.18		28.1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 $[M+H]^+$	4.66 (B)
5.19		11.4	$C_{33}H_{36}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5.60 (B)
5.20		7.4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 $[M+H]^+$	4.79 (B)
5.21		13.5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 $[M+H]^+$	5.16 (B)
5.22		14.0	$C_{32}H_{35}ClN_2O_3$	531/533 $[M+H]^+$	5.39 (B)
5.23		16.6	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/504 $[M+H]^+$	4.15 (B)
5.24		24.5	$C_{33}H_{40}ClN_3O$	530/532 $[M+H]^+$	4.19 (B)
5.25		4.8	$C_{33}H_{38}ClN_3O$	528/530 $[M+H]^+$	4.22 (B)
5.26		24.0	$C_{34}H_{31}ClN_4O_2$	563/565 $[M+H]^+$	4.92 (B)

5.27		36.8	$C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$	612/614 $[M+H]^+$	5.43 (B)

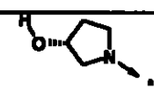
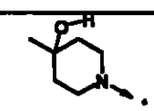
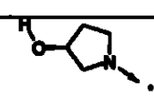
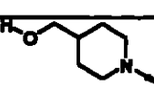
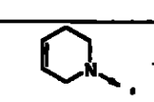
Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei man nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. eingeengt, den Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit DCM extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 trocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5 oder 8:2) gereinigt.

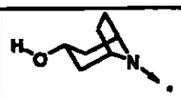
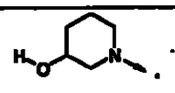
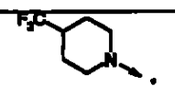
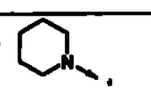
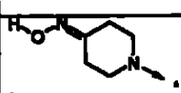
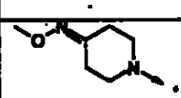


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.28		37.6	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	472/474 $[M+H]^+$	4.05 (B)
5.29		35.8	$C_{32}H_{30}ClN_3O_2$	524/526 $[M+H]^+$	5.43 (B)
5.30		60.7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	446/448 $[M+H]^+$	5.26 (B)
5.31		37.1	$C_{33}H_{31}ClN_2O_2$	523/525 $[M+H]^+$	5.33 (B)

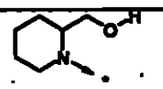
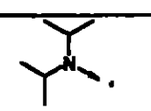
5.32		53.2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.53 (B)
5.33		48.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	5.26 (B)
5.34		46.1	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 $[M+H]^+$	5.33 (B)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch je nach Bedarf zwischen 4 und 18 h auf 60°C erwärmt wird. Man engt nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert auf Alox (Fliessmittel)
5.35		64.7	$C_{28}H_{28}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0.52 (EtOAc)
5.36		74.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 $[M+H]^+$	0.31 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.37		48.5	$C_{28}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0.52 (Cyc/EtOAc 1:2)
5.38		78.1	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H]+	0.38 (Cyc/EtOAc 1:3)
5.39		65.3	$C_{27}H_{25}ClN_2O$	429/431 [M+H]+	0.70 (Cyc/EtOAc 2:1)

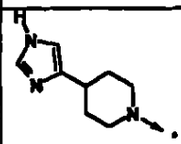
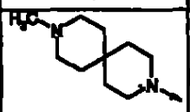
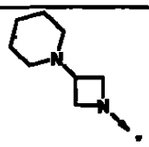
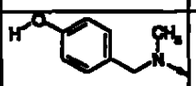
5.40		49.7	$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$	473/475 [M+H]+	0.34 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.41		52.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H]+	0.21 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.42		81.8	$C_{29}H_{28}ClF_3N_2O_2$	499/501 [M+H]+	0.57 (Cyc/EtOAc 3:1)
5.43		47.0	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H]+	0.72 (Cyc/EtOAc 2:1)
5.44		12.0	$C_{29}H_{29}ClN_2O$	417/419 [M+H]+	0.52 (Cyc/EtOAc 4:1)
5.45		32.6	$C_{27}H_{28}ClN_3O_2$	461/463 [M+H]+	0.27 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.46		44.3	$C_{29}H_{29}ClN_3O_2$	474/476 [M+H]+	0.25 (Cyc/EtOAc 4:1)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch 18 h auf 60°C erwärmt wird.

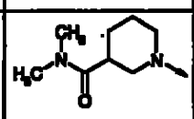
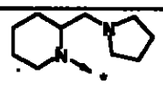
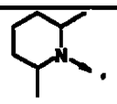
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert auf Alox (Fliessmittel)
5.47		28.2	$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 $[M+H]^+$	0.40 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.48		6.7	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	447/449 [M+H]+	0.63 (Cyc/EtOAc 4:1)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch je nach Bedarf zwischen 6 und 14 h auf 60°C erwärmt wird. Man engt nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit gesättigter K_2CO_3-Lösung, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und

trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.

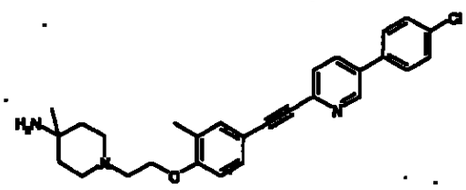
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert auf Alox (Fliessmittel) oder Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.49		5.5	$C_{30}H_{29}ClN_4O$	497/499 $[M+H]^+$	0.36 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.50		8.3	$C_{32}H_{36}ClN_3O$	514/516 $[M+H]^+$	4.12 (B)
5.51		3.9	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 $[M+H]^+$	4.46 (B)
5.52		36.2	$C_{30}H_{27}ClN_2O_2$	483/485 $[M+H]^+$	0.54 (Cyc/EtOAc 1:1)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch je nach Bedarf zwischen 3 und 18 h auf 100°C erwärmt wird. Man engt nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit gesättigter K_2CO_3-Lösung, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert auf Alox (Fliessmittel) oder Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.53		75.7	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 $[M+H]^+$	0.31 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.54		23.3	$C_{32}H_{36}ClN_3O$	514/516 $[M+H]^+$	4.22 (B)
5.55		15.2	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.39 (B)

Beispiel 5.56

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ylamin



Zu einer Lösung von 130 mg (0.23 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 5.19) in 10 mL DCM wird 1 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein (Wasserbadtemperatur max. 30°C), versetzt den Rückstand mit verdünnter K_2CO_3-Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, der Niederschlag abgesaugt und an der Luft getrocknet.

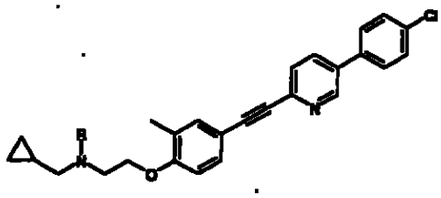
Ausbeute: 65 mg (60.9 % d. Theorie)

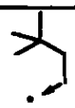
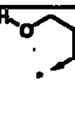
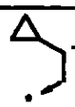
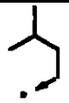
$C_{28}H_{30}ClN_3O$ (M= 460,024)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462

Retentionszeit HPLC: 4.09 min (Methode B)

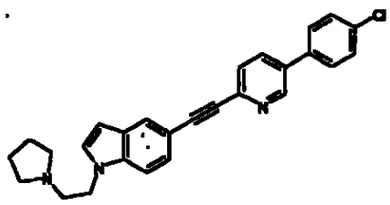
Mit beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:



Beispiel	R
5.57	
5.58	
5.59	
5.60	
5.61	
5.62	
5.63	

Beispiel 6

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol



6a 2-(5-Iod-indol-1-yl)-ethanol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Suspension von 27.1 g (484 mmol) KOH in 150 mL DMSO 30 g (121 mmol) 5-Iodindol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT gehalten, mit Eiswasser auf 0°C gekühlt, 9.7 mL (145 mmol) 2-Chlorethanol in 30 mL DMSO werden langsam zugetropft und 4.5 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 L EtOAc versetzt, viermal mit jeweils 800 mL Wasser und einmal mit 400 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 20.5 g (59.1 % d. Theorie)

$C_{10}H_{10}INO$ (M= 287,102)

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

Retentionszeit HPLC: 7.98 min (Methode A)

6b 2-(5-Trimethylsilanylethinyl-indol-1-yl)-ethanol

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 30 g (104 mmol) 2-(5-Iod-indol-1-yl)-ethanol und 18 mL (125 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan in 480 mL Triethylamin und 120 mL THF werden 398 mg (2.1 mmol) CuI und 1.47 g (2.1 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und 30 min bei 0°C und 2 h bei RT nachgerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 300 mL EtOAc auf, wäscht die organische Phase mit 150 mL Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: Cyc/EtOAc 4:1 nach 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 26.85 g (100 % d. Theorie)

$C_{15}H_{19}NOSi$ (M= 257,411)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 258 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 258

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

6c 2-(5-Ethinyl-indol-1-yl)-ethanol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 21.5 g (83.5 mmol) 2-(5-Trimethylsilanylethinyl-indol-1-yl)-ethanol in 500 mL THF 29 g (91.8 mmol) TBAF gegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 300 mL EtOAc auf, wäscht die organische Phase zweimal mit jeweils 200 mL Wasser und einmal mit 200 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt in Form eines braunen Öls.

Ausbeute: 15.46 g (100 % d. Theorie)

$C_{12}H_{11}NO$ (M= 185,228)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 186 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 186

Retentionszeit HPLC: 7.04 min (Methode A)

6d 2-[5-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-indol-1-yl]-ethanol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 23.0 g (124 mmol) 2-(5-Ethinyl-indol-1-yl)-ethanol und 35 mL (248 mmol) Diisopropylamin in 1150 mL THF 29.4 g (124 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin, 241 mg (1.3 mmol) CuI und 888 mg (1.3 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch 3.5 h auf 50°C erwärmt. Man gibt erneut 241 mg CuI und 888 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und 9 g (38 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin zu, rührt weitere 2.5 h bei 50°C, 64 h bei RT und weitere 8 h bei 60°C. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 500 mL 3% NH_3-Lösung und 800 mL EtOAc. Man filtriert den entstandenen Niederschlag ab, wäscht diesen mit Wasser und trocknet ihn bei 50°C. Die beiden Phasen des Filtrates werden getrennt und die organische Phase i.vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit 500 mL PE/Diisopropylether (1:1) kräftig durchgerührt und abgesaugt. Beide Produktfraktionen werden anschliessend vereinigt.

Ausbeute: 24.96 g (58.9 % d. Theorie)

$C_{17}H_{13}BrN_2O$ (M= 341,210)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 340/342 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 340/342

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

6e 2-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethanol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 19.0 g (55.7 mmol) 2-[5-(5-Brom-pyridin-2-ylethinyl)-indol-1-yl]-ethanol und 11.55 g (72.4 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 320 mL 1,4-Dioxan und 80 mL MeOH 56 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und

1.29 g (1.1 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h auf 110°C erhitzt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 300 mL Wasser und rührt die Suspension kräftig durch. Man filtriert den Niederschlag ab und wäscht diesen mit 200 mL Wasser nach. Der Niederschlag wird dreimal mit jeweils 600 mL PE/DCM (5:1) aufgeschlämmt, abgesaugt und schliesslich an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 17.11 g (82.4 % d. Theorie)

$C_{23}H_{17}ClN_2O$ (M= 372,858)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 373/375 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 373/375

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)

6f Methansulfonsäure-2-[5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethyl ester

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 16.0 g (42.9 mmol) 2-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethanol in 480 mL THF und 30 mL Pyridin 7.1 mL (51.5 mmol) Triethylamin gegeben und diese auf 0°C gekühlt. Anschliessend tropft man eine Lösung von 4 mL (51.5 mmol) Methansulfonsäure-chlorid in 20 mL THF langsam zu, lässt auf RT erwärmen und rührt weitere 2 h bei RT nach. Die Reaktionslösung wird filtriert und i.vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit 1 L DCM versetzt, mit 400 mL Wasser gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit 600 mL PE/DCM (5:1) aufgeschlämmt, abgesaugt und schliesslich an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 17.10 g (88.4 % d. Theorie)

$C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$ (M= 450,948)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 451/453 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 451/453

R_f-Wert: 0.9 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 19:1:0.1)

6g 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

Zu einer Lösung von 600 mg (1.33 mmol) Methansulfonsäure-2-[5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethyl-ester in 12 mL DMF werden 1.1 mL (13.3 mmol) Pyrrolidin gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein,

nimmt den Rückstand in wenig DCM auf und reinigt das Produkt chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

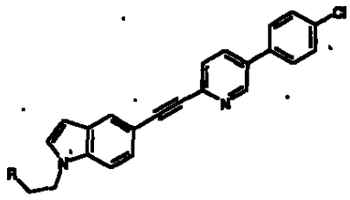
Ausbeute: 301 mg (53.1 % d. Theorie)

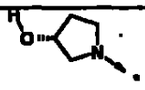
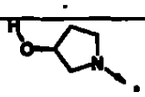
$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M= 425,965)

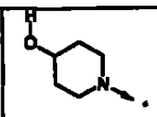
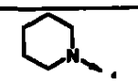
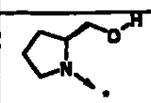
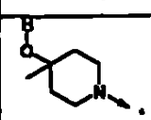
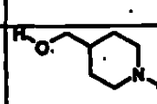
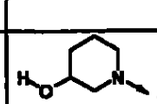
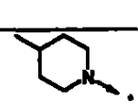
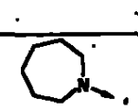
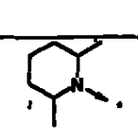
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/428 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/428

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 6g beschrieben hergestellt, wobei jeweils 5-20 eq. des Amins eingesetzt werden und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT (Methode A) oder 24 h bei RT und 24 h bei 60°C (Methode B) oder 7.5 h bei 80°C (Methode C) oder 48 h bei 80°C (Methode D) gerührt wird. Man versetzt mit DCM und Wasser, trennt die Phasen und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.

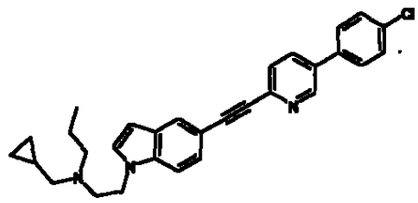


Beispiel (Methode)	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert auf Alox (Fliessmittel) oder Retentionszeit HPLC in min (Methode)
6.1 (A)		33.1	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0.24 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.2 (B)		35.2	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0.46 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

6.3 (B)		34.7	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0.32 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
6.4 (B)		22.1	$C_{28}H_{28}ClN_3$	440/442 $[M+H]^+$	0.85 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
6.5 (B)		26.3	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0.42 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.6 (B)		21.9	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0.21 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.7 (B)		27.0	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0.07 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.8 (B)		21.1	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0.28 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.9 (B)		17.2	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0.33 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.10 (C)		55.7	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0.16 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.11 (D)		11.6	$C_{30}H_{30}ClN_3$	468/470 $[M+H]^+$	0.18 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)

Beispiel 6.12

(2-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin



Zu einer Lösung von 100 mg (0.22 mmol) Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl-ester in 2 mL DMF werden 63 µL (0.44 mmol) Cyclopropylmethyl-propyl-amin gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in DCM auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und verdünnter K_2CO_3-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zweimal chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 8:2 und Cyc/DCM 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 21 mg (20.2 % d. Theorie)

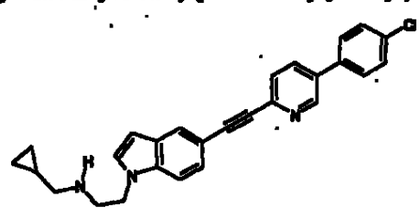
$C_{30}H_{30}ClN_3$ (M= 468,047)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 468/470 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 468/470

R_f-Wert: 0.37 (Alox, Cyc/EtOAc 8:2)

Beispiel 6.13

(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin



Zu einer Lösung von 2.03 g (4.5 mmol) Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl-ester in 20 mL DMF werden 0.48 mL (5.4 mmol) *C*-Cyclopropyl-methylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, verrührt den Rückstand mit DCM, saugt den Niederschlag ab und trocknet diesen an der Luft. Das Produkt fällt als Methansulfonsäure-Salz an.

Ausbeute: 600 mg (25.5 % d. Theorie)

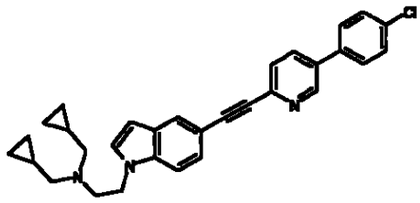
$C_{27}H_{24}ClN_3 \cdot CH_4O_3S$ (M= 522,07)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/428 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/428

Retentionszeit HPLC: 5.23 min (Methode B)

Beispiel 6.14

(2-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin



Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) (2-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin in 20 mL MeOH werden bei RT 36 µL (0.47 mmol) Cyclopropancarbaldehyd gegeben und 15 min später 59 mg (0.94 mmol) $NaBH_4$ und ein Tropfen Eisessig. Man rührt 1 h bei RT, engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in verdünnter K_2CO_3-Lösung auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 105 mg (93.1 % d. Theorie)

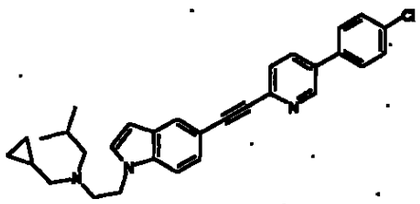
$C_{31}H_{30}ClN_3$ (M= 480,058)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 480/482 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 480/482

Retentionszeit HPLC: 5.53 min (Methode B)

Beispiel 6.15

(2-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl]-ethyl)-cyclopropylmethyl-isobutyl-amin



Hergestellt analog Beispiel 6.14, nach der beschriebenen Aufarbeitung wird das Rohprodukt chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (41.5 % d. Theorie)

$C_{31}H_{32}ClN_3$ (M= 482,074)

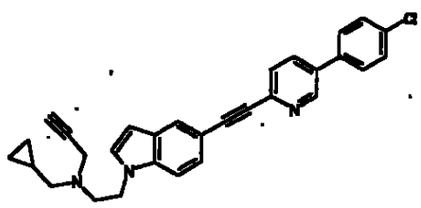
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 482/484 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 482/484

R_f-Wert: 0.83 (Alox, Cyc/EtOAc 4:1)

Retentionszeit HPLC: 5.7 min (Methode B)

Beispiel 6.16

(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-prop-2-inyl-amin



Zu einer Lösung von 70 mg (0.16 mmol) (2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin in 2 mL DMF werden bei RT 45 mg (0.33 mmol) K_2CO_3 und 13 μL (0.18 mmol) 3-Brom-propin zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 32 mg (42.1 % d. Theorie)

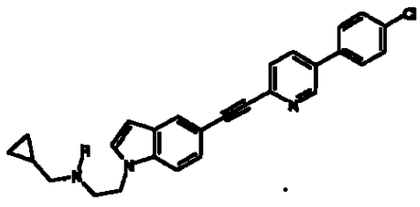
$C_{30}H_{26}ClN_3$ (M= 464,015)

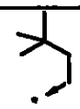
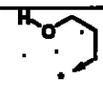
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 464/466 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 464/466

R_f-Wert: 0.35 (Alox, Cyc/EtOAc 4:1)

Retentionszeit HPLC: 5.86 min (Methode B)

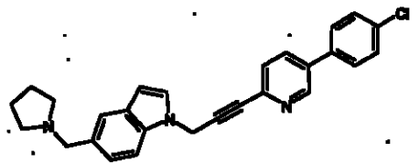
Mit den in Beispiel 6.14 und 6.16 beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
6.17					
6.18					
6.19		30.1	$C_{30}H_{28}ClN_3$	466/468 $[M+H]^+$	5.5 (B)
6.20					
6.21					

Beispiel 7

1-[3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-inyl]-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol



7a 1-Prop-2-inyl-1*H*-indol-5-carbaldehyd

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.0 g (13.5 mmol) 1*H*-Indol-5-carbaldehyd in 80 mL THF werden 0.65 g (50% in Mineralöl, 13.5 mmol) NaH portionenweise zugegeben und nach Erwärmen auf RT 15 min nachgerührt. Anschliessend wird eine Lösung von 1.6 mL (80% in Toluol, 15 mmol) Propargylbromid in 20 mL THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT nachgerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: Cyc/EtOAc 4:1 nach 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.65 g (26.4 % d. Theorie)

$C_{12}H_9NO$ (M= 183,212)

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

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

7b 1-Prop-2-inyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol

Eine Lösung von 250 mg (1.37 mmol) 1-Prop-2-inyl-1*H*-indol-5-carbaldehyd und 200 µL (2.37 mmol) Pyrrolidin in 50 mL THF wird mit Eisessig auf pH 5 eingestellt, mit 550 mg (2.47 mmol) $NaBH(OAc)_3$ versetzt und 24 h bei RT gerührt. Man gibt 20 mL gesättigte K_2CO_3-Lösung zu, extrahiert mit 50 mL EtOAc und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 325 mg (100 % d. Theorie)

$C_{16}H_{18}N_2$ (M= 238,335)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 239 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 239

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

7c 1-[3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-inyl]-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 337 mg (1.41 mmol) 1-Prop-2-inyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol und 345 mg (1.41 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin in 50 mL THF und 0.4 mL Diisopropylamin 5 mg (0.03 mmol) CuI und 18 mg (0.03 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch 17 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 30 mL EtOAc auf, wäscht die organische Phase mit 30 mL Wasser und 30 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 145 mg (26.0 % d. Theorie)

$C_{21}H_{20}BrN_3$ (M= 394,318)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 394/396 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 394/396

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

7d 1-[3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-inyl]-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 59 mg (0.15 mmol)1-[3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-inyl]-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol und 50 mg (0.32 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 5 mL 1,4-Dioxan 0.5 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und 10 mg (0.01 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h bei 110°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 3 mL Wasser, extrahiert mit 5 mL EtOAc, wäscht die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 21.8 mg (34.1 % d. Theorie)

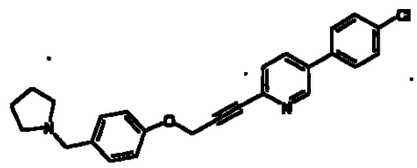
$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M= 425,965)

ber.: MolpeaK $(M+H)^+$: 426/428 gef.: MolpeaK $(M+H)^+$: 426/428

Retentionszeit HPLC: 6.75 min (Methode A).

Beispiel 8

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-inyl]-pyridin



8a 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-in-1-ol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 500 mg (2.36 mmol) 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-in-1-ol und 600 mg (3.72 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 10 mL DMF und 2.5 mL Wasser 1 mL (7.22 mmol) Triethylamin, 23 mg (0.1 mmol) $Pd(OAc)_2$ und 57.5 mg (0.19 mmol) Biphenyl-2-yl-di-*tert*-butyl-phosphan gegeben und das Reaktionsgemisch für 8 h bei 60°C gerührt. Dann werden 400 mg (2.48 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure zugegeben und weitere 19 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 10 mL Wasser und 10 mL EtOAc, sättigt die wässrige Phase mit NaCl, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/$EtOAc_3$ 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 228 mg (39.6 % d. Theorie)

$C_{14}H_{10}ClNO$(M= 243,695)

ber.: MolpeaK $(M+H)^+$: 244/246 gef.: MolpeaK $(M+H)^+$: 244/246

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

8b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-inyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 100 mg (0.41 mmol) 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-in-1-ol und 88 mg (0.5 mmol) 4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenol in 4 mL THF werden 131 mg (0.5 mmol) Triphenylphosphan gegeben. Anschliessend wird 0.1 mL (0.5 mmol) Azodicarbonsäure-diisopropylester langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 3 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 1 mL DMF auf und reinigt via HPLC. Das erhaltene Produkt, das noch Triphenylphosphanoxid enthält, wird erneut chromatographisch (Kieselgel, EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 6.5 mg (3.9 % d. Theorie)

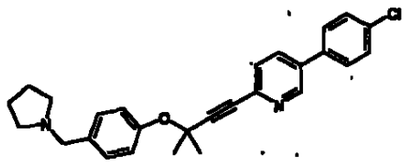
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M= 402,928)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 9

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-but-1-inyl]-pyridin



9a 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-methyl-but-3-in-2-ol

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 0.99 mL (10.0 mmol) 2-Methyl-but-3-in-2-ol und 2.44 g (10.0 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin in 50 mL THF und 2.8 mL (20 mmol) Diisopropylamin 38 mg (0.2 mmol) CuI und 143 mg (0.2 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch 15 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.0 g (83.3 % d. Theorie)

$C_{10}H_{10}BrNO$ (M= 240,101)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 240/242 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 240/242

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

9b 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-but-3-in-2-ol

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 720 mg (3.0 mmol) 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-methyl-but-3-in-2-ol und 593 mg (3.6 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 60 mL 1,4-Dioxan 3 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und 173 mg (0.15 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei 85°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 420 mg (51.5 % d. Theorie)

$C_{16}H_{14}ClNO$ (M= 271,749)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 272/274 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 272/274

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

9c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-but-1-inyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 136 mg (0.5 mmol) 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-but-3-in-2-ol und 88 mg (0.5 mmol) 4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenol in 20 ml THF werden 131 mg (0.5 mmol) Triphenylphosphan gegeben. Anschliessend wird 0.1 mL (0.5 mmol) Azo-dicarbonsäure-diisopropylester langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3 mg (1.4 % d. Theorie)

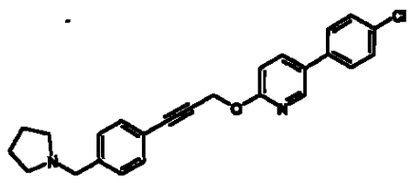
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430,982)

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

Retentionszeit HPLC: 7.78 min (Methode A)

Beispiel 10

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-inyloxy]-pyridin



10a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ol

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 8.0 g (21.7 mmol) 5-Iod-pyridin-2-ol und 3.81 g (23.9 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 120 mL 1,4-Dioxan und 30 mL trockenem MeOH 21.7 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und 250 mg (0.22 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 19 h bei 110°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, filtriert den Niederschlag ab, wäscht diesen mit Wasser nach und trocknet ihn bei 40°C im Umlufttrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 3.8 g (85.1 % d. Theorie)

$C_{11}H_8ClNO$ (M= 205,646)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 206/208 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 206/208

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

10b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-prop-2-inyloxy-pyridin

Zu einer Suspension von 3.8 g (18.5 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ol und 5.1 g (37 mmol) K_2CO_3 in 50 mL DMF werden 2 mL (80% in Toluol, 18.5 mmol) 3-Brom-propin gegeben und das Reaktionsgemisch 64 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 80 mL Wasser, extrahiert mit 150 mL EtOAc und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 216 mg (4.8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{10}ClNO$ (M= 243,695)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 244/246 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 244/246

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

10c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-inyloxy]-pyridin

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 110 mg (0.45 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-prop-2-inyloxy-pyridin und 129 mg (0.45 mmol) 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin in 9 mL THF 221 mg (0.68 mmol) Cs_2CO_3, 4 mg (0.02 mmol) CuI und 23 mg (0.02 mmol)

Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 4.5 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 20 mL 3% NH_3-Lösung und 40 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst via HPLC und dann chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 28 mg (15.5 % d. Theorie)

$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M= 402,928)

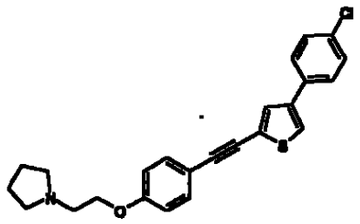
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 6.43 min (Methode A)

Beispiel 11

1-(2-{4-[4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin



11a (4-Brom-thiophen-2-ylethinyl)-trimethyl-silan

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 10.0 g (38.85 mmol) 2,4-Dibromthiophen in 300 mL THF 0.37 g (1.94 mmol) CuI, 2.24 g (1.94 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 16.2 mL Triethylamin gegeben, das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt und dann bei dieser Temperatur eine Lösung von 5.6 mL (38.85 mmol)) Ethinyl-trimethyl-silan in 250 mL THF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man langsam auf RT erwärmen und rührt über Nacht nach. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrieben, von unlöslichen Bestandteilen filtriert und das Lösungsmittel eingeengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, PE) gereinigt.

Ausbeute: 9.5 g (56.6 % d. Theorie)

$C_9H_{11}BrSSi$ (M= 259,242)

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, PE)

11b 4-Brom-2-ethinyl-thiophen

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 6.3 g (14.58 mmol) (4-Brom-thiophen-2-ylethinyl)-trimethyl-silan in 60 mL THF werden 4.6 g (14.58 mmol) TBAF gegeben. Man entfernt das Kältebad und rührt 30 min nach. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit EtOAc, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE) gereinigt.

Ausbeute: 1.9 g (69.7 % d. Theorie)

C_6H_3BrS (M= 187,059)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 186/188 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 186/188

11c 1-[2-[4-(4-Brom-thiophen-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 293 mg (1.56 mmol) 4-Brom-2-ethinyl-thiophen und 620 mg (1.56 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 10 mL THF 0.3 mL (3.13 mmol) Piperidin, 14.9 mg (0.08 mmol) CuI und 90.3 mg (0.08 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 150 mg (0.8 mmol) 4-Brom-2-ethinyl-thiophen zugegeben und weitere 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, verreibt den Rückstand mit EtOAc und filtriert die unlöslichen Bestandteile ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2) gereinigt.

Ausbeute: 300 mg (51.0 % d. Theorie)

$C_{18}H_{18}BrNOS$ (M= 376,318)

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

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

11d 1-{2-[4-[4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 310 mg (0.82 mmol) 1-{2-[4-(4-Brom-thiophen-2-ylethinyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidin und 129 mg (0.82 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 10 mL 1,4-Dioxan 5 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und 47 mg (0.41 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die heisse Lösung wird über einen Glasfaserfilter filtriert,

das Filtrat mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2) gereinigt.

Ausbeute: 23 mg (6.8 % d. Theorie)

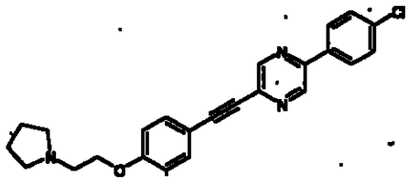
$C_{24}H_{22}ClNOS$ (M= 407,966)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 408/410 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 408/410

Retentionszeit HPLC: 5.35 min (Methode B)

Beispiel 12

2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyrazin



12a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 8.7 g (50.0 mmol) 5-Brom-pyrazin-2-ylamin und 8.0 g (50.0 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 150 mL 1,4-Dioxan und 50 mL MeOH 50 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und 1.2 g (1.0 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h auf 110°C erhitzt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.3 g (80.7 % d. Theorie)

$C_{10}H_8ClN_3$ (M= 205,648)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 206/208 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 206/208

Retentionszeit HPLC: 7.15 min (Methode A)

12b 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin

Unter Lichtausschluss werden zu einer Lösung von 4.8 g (23.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin in 100 mL CCl_4 und 50 mL DCM 4.9 mL (40.0 mmol) *tert*-Butylnitrit und 7.6 g (30 mmol) Iod gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt mit 100 mL Wasser und 50 mL 10% $Na_2S_2O_3$-Lösung, trennt

die organische Phase ab, wäscht diese nochmals mit 50 mL 10% $Na_2S_2O_3$-Lösung und zweimal mit jeweils 50 mL Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Man filtriert über Aktivkohle, engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE nach PE/EtOAc 8:2).

Ausbeute: 3.4 g (46.0 % d. Theorie)

$C_{10}H_6ClIN_2$ (M= 316,530)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 317/319 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 317/319

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

12c 2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyrazin

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 316 mg (1.0 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin und 215 mg (1.0 mmol) 1-[2-(4-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 50 mL THF und 0.4 mL (3 mmol) Triethylamin 19 mg (0.1 mmol) CuI, 82 mg (0.1 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 100 mg (0.32 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin zugegeben und erneut über Nacht gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 10% Na_2CO_3-Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Man filtriert über Aktivkohle ab, engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH_3 9:9:1).

Ausbeute: 170 mg (42.1 % d. Theorie)

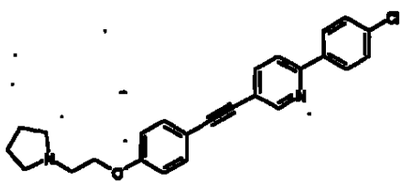
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M= 403,915)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 404/406

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 13

2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin



13a 5-Brom-2-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 3.00 g (10.6 mmol) 5-Brom-2-iod-pyridin und 3.37 g (21.1 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 60 mL 1,4-Dioxan und 15 mL MeOH 11 mL 2 M Na_2CO_3-Lösung und 240 mg (0.21 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf 110°C erhitzt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 50 mL Wasser, 10 mL 3% NH_3-Lösung und 150 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc) gereinigt.

Ausbeute; 1.52 g (53.6 % d. Theorie)

$C_{11}H_7BrClN$ (M= 268,542)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 268/270/272 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 268/270/272

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Cyc)

13b 2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 403 mg (1.5 mmol) 5-Brom-2-(4-chlor-phenyl)-pyridin und 322 mg (1.5 mmol) 1-[2-(4-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 10 mL THF 773 mg (2.25 mmol) Cs_2CO_3, 14 mg (0.08 mmol) CuI und 87 mg (0.08 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Anschliessend wird 16 h auf 60°C erwärmt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 30 mL Wasser, 5 mL 3% NH_3-Lösung und 60 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 19:1:0.1) und dann via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 9 mg (2.2 % d. Theorie)

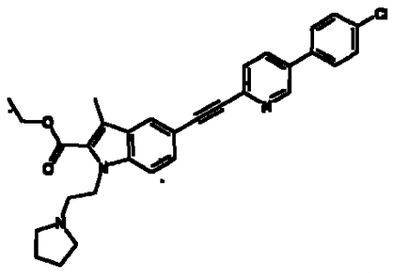
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M= 402,928)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 403/405

Retentionszeit HPLC: 8.11 min (Methode A)

Beispiel 14

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester



14a 3-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-5-trimethylsilanylethinyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 2.82 g (10 mmol) 5-Brom-3-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester und 1.52 mL (11 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan in 3 mL (30 mmol) Piperidin und 30 mL THF 577 mg (0.5 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 95 mg (0.5 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei 60°C gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.3 g (43,4 % d. Theorie)

$C_{17}H_{21}NO_2Si$ (M= 299,448)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 300 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 300

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 7:3)

14b 5-Ethinyl-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Suspension von 900 mg (3.0 mmol) 3-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-5-trimethylsilanylethinyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-ethylester und 457 mg (3.3 mmol) K_2CO_3 in 10 mL DMF 562 mg (3.3 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin (eingesetzt als Hydrochlorid) gegeben und das Reaktionsgemisch 42 h bei 60°C gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 250 mg (25.6 % d. Theorie)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M= 324,426)

ber.: MolpeaK $(M+H)^+$: 325 gef.: MolpeaK $(M+H)^+$: 325

Retentionszeit HPLC: 4.59 min (Methode B)

14c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 250 mg (0.77 mmol) 5-Ethinyl-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester und 243 mg (0.77 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin in 1.52 mL (15.4 mmol) Piperidin und 25 mL THF 11 mg (0.02 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und 3 mg (0.02 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) und dann via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7 mg (1.8 % d. Theorie)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_2$ (M= 512,057)

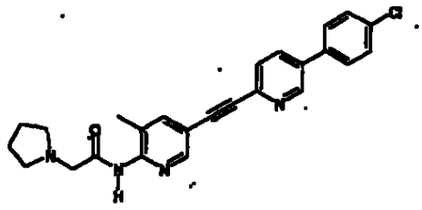
ber.: MolpeaK $(M+H)^+$: 512/514 gef.: MolpeaK $(M+H)^+$: 512/514

R_f-Wert: 0.67 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Retentionszeit HPLC: 5.96 min (Methode B)

Beispiel 15

N-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-pyridin-2-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid



15a *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-chlor-acetamid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3.74 g (20 mmol) 2-Amino-5-brom-3-methylpyridin in 50 mL DCM werden 1.75 mL (22 mmol) Chloracetylchlorid gegeben und dann langsam 6.1 mL (44 mmol) Triethylamin zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man giesst auf

Wasser, extrahiert erschöpfend mit DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.7 g (51.2 % d. Theorie)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M= 263,523)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 263/265/267 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 263/265/267

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

15b *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Zu einer Suspension von 2.37 g (9.0 mmol) *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-chlor-acetamid und 2.49 g (18 mmol) K_2CO_3 in 22.5 mL DMF werden 0.81 mL (9.9 mmol) Pyrrolidin gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Diisopropylether aufgenommen, auf 0°C gekühlt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 1.4 g (52.2 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}BrN_3O$ (M= 298,185)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 298/300 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 298/300

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

15c *N*-(3-Methyl-5-trimethylsilanylethinyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 447 mg (1.5 mmol) *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid und 0.23 mL (1.65 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan in 0.45 mL (4.5 mmol) Piperidin und 10 mL THF 35 mg (0.03 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 5.7 mg (0.03 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 35 mg Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h auf 50°C erwärmt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und

Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 210 mg (44.4 % d. Theorie)

$C_{17}H_{25}N_3OSi$ (M= 315,494)

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

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

15d *N*-(5-Ethinyl-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 150 mg (0.48 mmol) *N*-(3-Methyl-5-trimethylsilanylethinyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid in 10 mL THF 132 mg (0.48 mmol) TBAF gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in EtOAc auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 110 mg (95.2 % d. Theorie)

$C_{14}H_{17}N_3O$ (M= 243,311)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 244 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 244

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

15e *N*-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-pyridin-2-yl}-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 73 mg (0.3 mmol) *N*-(5-Ethinyl-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid und 95 mg (0.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin in 59 µL (0.6 mmol) Piperidin und 10 mL THF 4 mg (0.01 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und 1 mg (0.01 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Man engt i.vac.ein, nimmt den Rückstand in EtOAc auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) und dann via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 22 mg (17.0 % d. Theorie)

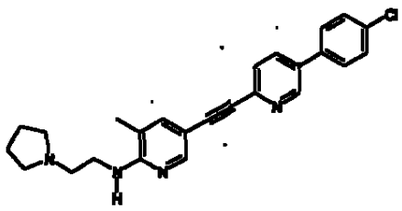
$C_{25}H_{23}ClN_4O$ (M= 430,941)

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

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 16

(5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



16a (5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 800 mg (2.68 mmol) *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid (Beispiel 15b) in 10 mL THF 2 mL einer 1 M Lösung von $LiAlH_4$ in THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Man tropft langsam 20% NaOH zu, gibt zur Suspension festes K_2CO_3 und rührt diese kräftig durch. Man filtriert den Niederschlag ab, engt das Filtrat ein und reinigt den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2).

Ausbeute: 500 mg (65.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284,201)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 284/286

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

16b (3-Methyl-5-trimethylsilanylethinyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 15c aus 500 mg (1.76 mmol) (5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin und 0.29 mL (2.11 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan, wobei das Reaktionsgemisch 12 h auf 50°C erwärmt wird.

Ausbeute: 400 mg (75.4 % d. Theorie)

$C_{17}H_{27}N_3Si$ (M= 301,511)

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

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

16c (5-Ethinyl-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 15d aus 400 mg (1.33 mmol) (3-Methyl-5-trimethylsilanyl-ethinyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin.

Ausbeute: 250 mg (82.2 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}N_3$ (M= 229,328)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

16d {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 15e aus 69 mg (0.3 mmol) (5-Ethinyl-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin und 95 mg (0.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin, wobei das Rohprodukt nach der Aufarbeitung chromatographisch an Alox (Cyc/EtOAc 6:4) gereinigt wird.

Ausbeute: 12 mg (9.6 % d. Theorie)

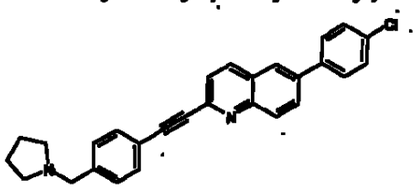
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416,958)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 417/419

R_f-Wert: 0.42 (Alox, Cyc/EtOAc 1:1)

Beispiel 17:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylethinyl)-chinolin



17a (*E*)-3-Ethoxy-acrylsäurechlorid

Zu einer Lösung von 14.99 mL (0.206 mol) Thionylchlorid in 300 ml Toluol werden bei RT 20 g (0.172 mol) (*E*)-3-Ethoxy-acrylsäure portionenweise gegeben und 2 h auf 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur Trockene eingeengt und das verbleibende gelbe Öl ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

17b (*E*)-*N*-(4-Brom-phenyl)-3-ethoxy-acrylamid

26.63 g (0.155 mol) 4-Bromanilin werden in 120 ml Pyridin gelöst und tropfenweise bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C mit 23.14 g (0.172 mol) (*E*)-3-Ethoxy-acrylsäurechlorid versetzt und eine Stunde bei 0°C gerührt. Im Anschluss lässt man auf

RT erwärmen und rührt die Reaktionsmischung 14 h. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wird bei 65°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 37.84 g (90.4 % d. Theorie)

$C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M= 270,12)

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

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

17c 6-Brom-1*H*-chinolin-2-on

37.8 g (0.14 mol) (*E*)-*N*-(4-Brom-phenyl)-3-ethoxy-acrylamid werden portionenweise in 200 mL konzentrierte Schwefelsäure eingetragen und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wird bei 70°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 28.6 g (91.2 % d. Theorie)

C_9H_6BrNO (M= 224,05)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 224/226 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 224/226

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, EtOAc)

17d 6-(4-Chlor-phenyl)-1*H*-chinolin-2-on

Eine Lösung von 22.7 g (0.101 mol) 6-Brom-1*H*-chinolin-2-on in 380 mL 1,4-Dioxan und 380 mL MeOH wird mit 141.5 ml (0.283 ml) 2 M Na_2CO_3-Lösung versetzt und mit Argon gesättigt. Anschließend werden 3.735 g (3.23 mmol) Tetrakis-triphenyl-phosphan-palladium und 4-Chlorphenylboronsäure nacheinander zugefügt. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden auf 110°C erhitzt und anschließend auf ein Volumen von 300 mL eingeengt. Es werden 1.2 L Wasser zugesetzt und der Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wird bei 55°C im Trockenschrank getrocknet, mit Diisopropylether gewaschen und nochmals getrocknet.

Ausbeute: 25.4 (89.5 % d. Theorie)

$C_{15}H_{10}ClNO$ (M= 255,70)

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

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, EtOAc/PE 3:1)

17e 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin

50 g (0.174 mol) Phosphoroxybromid werden auf 65°C erhitzt, mit 10 g (0.039 mol) 6-(4-Chlor-phenyl)-1*H*-chinolin-2-on versetzt und 3 h auf 110°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Eiswasser gegossen und mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert und bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 12.28 g (98.8 % d. Theorie)

$C_{15}H_9BrClN$ (M= 318,60)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 318/320/322 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 318/320/322

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

17f 4-[6-(4-Chlor-phenyl)-chinolin-2-ylethinyl]-benzaldehyd

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 85 mg (0.66 mmol) 4-Ethinyl-benzaldehyd und 2.6 mL (18.67 mmol) Triethylamin in 5 mL absolutem DMF und 10 mL Acetonitril nacheinander 0.6 mg CuI, 9.3 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und 318 mg (1 mmol) 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin gegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt und eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 290 mg (78.8 % d. Theorie)

$C_{24}H_{14}ClNO$ (M= 367,83)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 368/370 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 368/370

R_f-Wert: 0.84 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

17g 6-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylethinyl)-chinolin

Zu einer Lösung von 290 mg (0.78 mmol) 4-[6-(4-Chlor-phenyl)-chinolin-2-ylethinyl]-benzaldehyd und 56 mg (0.78 mmol) Pyrrolidin in 10 mL THF werden bei RT 3 mg p-Toluolsulfonsäure und 100 µL Eisessig zugefügt und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden portionenweise 334 mg (1.57 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugesetzt und die Reaktionsmischung 14 h gerührt. Es werden einige Tropfen Wasser in die Reaktionsmischung getropft und 15 Minuten gerührt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung mit K_2CO_3 versetzt und filtriert. Das Filtrat wird eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH_3 90:10:1).

Ausbeute: 150 mg (45 % d. Theorie)

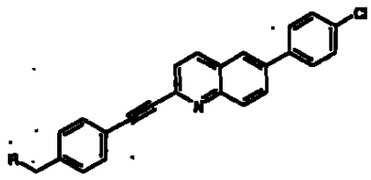
Schmelzpunkt: 170-193°C

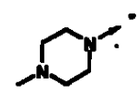
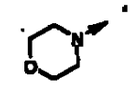
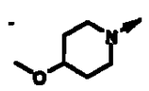
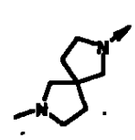
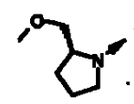
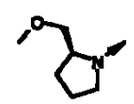
$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M= 422,96)

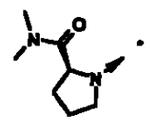
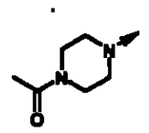
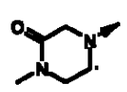
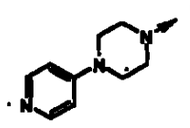
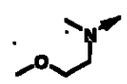
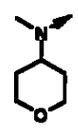
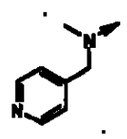
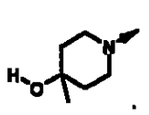
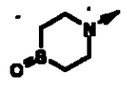
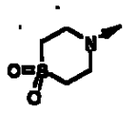
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 423/425 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 423/425

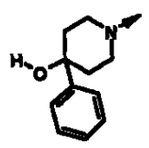
R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Analog Beispiel 17g werden mit 17f als Edukt folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R	Summenformel	Massen-spektrum	Fp [°C]	R_f-Wert
17.1		$C_{29}H_{25}ClN_3$	452/54 $[M+H]^+$	176-182	0.33
17.2		$C_{28}H_{23}ClN_2O$	439/41 $[M+H]^+$	170-174	0.45
17.3		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	159-165	0.52
17.4		$C_{32}H_{30}ClN_3$	492/94 $[M+H]^+$	140-148	0.21
17.5		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	139-147	0.61
17.6		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	143-173	0.61

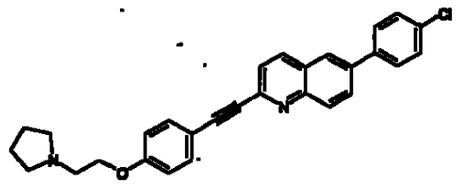
17.7		$C_{31}H_{28}ClN_3O$	494/96 $[M+H]^+$	142-145	0.31
17.8		$C_{30}H_{28}ClN_3O$	480/82 $[M+H]^+$	165-170	0.30
17.9		$C_{29}H_{24}ClN_3O$	466/68 $[M+H]^+$	152-157	0.45
17.10		$C_{33}H_{27}ClN_4$	515/17 $[M+H]^+$	214-219	0.47
17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 $[M+H]^+$	153	0.38
17.12		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	130-136	0.32
17.13		$C_{31}H_{24}ClN_3$	474/476 $[M+H]^+$	140-149	0.43
17.14		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	190-192	0.30
17.15		$C_{28}H_{23}ClN_2OS$	471/73 $[M+H]^+$	170-174	0.38
17.16		$C_{28}H_{23}ClN_2O_2S$	487/89 $[M+H]^+$	216-220	0.61

17.17		$C_{35}H_{29}ClN_2O$	529/31 $[M+H]^+$	208-219	0.34

Die angegebenen R_f-Werte werden auf Kieselgel mit DCM/MeOH/NH_3 90:10:1 als mobile Phase erhalten.

Beispiel 18:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-chinolin



18a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Eine Reaktionsmischung aus 44 g (0.2 mol) 4-Iodphenol, 34 g (0.2 mol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid, 110.56 g (0,8 mol) K_2CO_3 und 800 mL DMF wird 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:1.5).

Ausbeute: 34.8 g (54.9 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}INO$ (M= 317,17)

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

18b 1-[2-(4-Trimethylsilanylethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung wird eine Reaktionsmischung aus 1.5 g (4.72 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 0.735 ml (5.2 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan, 15 mL Piperidin, 115.5 mg (0.1 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 19 mg (0:1 mmol) CuI 1 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt, der Rückstand in 20 mL Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische

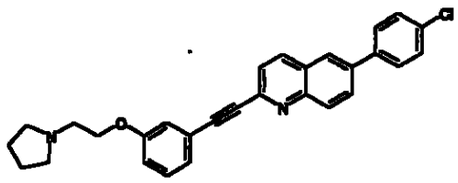
Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5).
Ausbeute: 1.244 g (91.5 % d. Theorie)
$C_{17}H_{25}NOSi$ (M= 287,48)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 288 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 288
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

18c 1-[2-(4-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin
Eine Reaktionsmischung aus 1.22 g (4.24 mmol) 1-[2-(4-Trimethylsilanylethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 1.47 g (4.67 mmol) TBAF und 25 mL THF wird 3 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand mit 20 mL gesättigter-NaCl-Lösung und 50 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).
Ausbeute: 0.91 g (100 % d. Theorie)
$C_{14}H_{17}NO$ (M= 215,29)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 216 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 216
R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

18d 6-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-chinolin
Zu einer Lösung von 142 mg (0.66 mmol) 1-[2-(4-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 2.6 mL (18.67 mmol) Triethylamin in 5 mL absolutem DMF und 10 mL Acetonitril werden in einer Stickstoffatmosphäre nacheinander 0.6 mg CuI, 9.3 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und 318 mg (1 mmol) 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin gegeben Die Reaktionsmischung wird 14 h bei RT gerührt und eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH_3 90:10:1).
Ausbeute: 148 mg (32.7 % d. Theorie)
Schmelzpunkt: 176-185°C
$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M= 452,98)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 453/455 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 453/455
R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

Beispiel 19:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-chinolin



19a 1-[2-(3-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt analog Beispiel 18a aus 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid und 3-Ethinyl-phenol.

Ausbeute: 1.44 g (79 % d. Theorie)

$C_{14}H_{17}NO$ (M= 215,29)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 216 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 216

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

19b 6-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 18d aus 1-[2-(3-Ethinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin.

Ausbeute: 135 mg (29.8 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 114-117°C

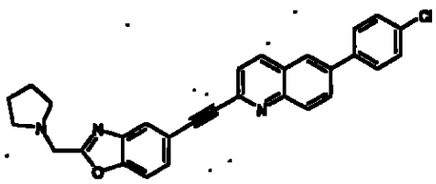
$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M= 452,98)

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

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

Beispiel 20:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-ylethinyl)-chinolin



20a 5-Brom-2-chlormethyl-benzoxazol

Zu einer Lösung von 2.5 g (13.29 mmol) 2-Amino-4-bromphenol in 20 mL Ethanol werden bei RT 1.79 mL (13.3 mmol) 2-Chlor-1,1,1-trimethoxy-ethan getropft und 48 h

gerührt. Im Anschluss werden 0.4 mL 2-Chlor-1,1,1-trimethoxy-ethan zugesetzt und 20 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Ethanol 80:1).

Ausbeute: 2 g (60.9 % d. Theorie)

$C_8H_5BrClNO$ (M= 246,49)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 246/248/250 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 246/248/250

R_f-Wert: 0.95 (Kieselgel; DCM/Ethanol 20:1)

20b 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol

Eine Lösung von 2 g (8.11 mmol) 5-Brom-2-chlormethyl-benzoxazol in 30 mL DMF wird mit 2.24 g (16,22 mmol) K_2CO_3 und 0.9 mL (10.78 mmol) Pyrrolidin versetzt und 24 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 2.2 g (96.4 % d. Theorie)

$C_{12}H_{13}BrN_2O$ (M= 281,15)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 281/283 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 281/283

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/Ethanol 50:1)

20c 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol

71 mg (0.36 mmol) CuI, 1 g (3.55 mmol) 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benoxazol und 1.07 g (7.15 mmol) NaI werden in einer Argonatmosphäre nacheinander in einen Kolben gegeben. Im Anschluss werden 0.08 mL (0.73 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin und 3.5 mL 1,4-Dioxan zugesetzt und die Reaktionsmischung 14 h zum Rückfluss erhitzt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung bei RT mit 20 mL konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, mit 100 mL Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet.

Ausbeute: 1 g (72.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{13}IN_2O$ (M= 328,15)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 329 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 329

R_f-Wert: 0;35 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

20d 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trimethylsilanylethinyl-benzoxazol

Hergestellt analog Beispiel 18b aus 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol und Ethinyl-trimethyl-silan.

Ausbeute: 0.5 g (91.6 % d. Theorie)

$C_{17}H_{22}N_2OSi$ (M= 298,46)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 299 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 299

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

20e 5-Ethinyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol

Hergestellt analog Beispiel 18c aus 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trimethylsilanylethinyl-benzoxazol.

Ausbeute: 0.265 g (69.9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{14}N_2O$ (M= 226,28)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 227 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 227

R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

20f 6-(4-Chlor-phenyl)-2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-ylethinyl)-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 18d aus 5-Ethinyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol und 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin.

Ausbeute: 90 mg (13.9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 151-153°C

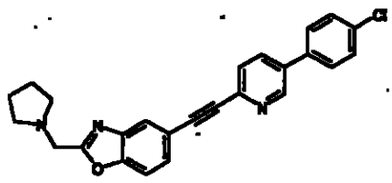
$C_{29}H_{22}ClN_3O$ (M= 463,97)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 464/466 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 464/466

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 21:

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol



Eine Reaktionsmischung aus 260 mg (0.792 mmol) 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol, 171 mg (0.8 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin, 23 mg (0.02 mmol)

Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 3.8 mg (0,02 mmol) CuI und 350 mg (1.075 mmol) Cs_2CO_3 in 10 mL THF wird 14 h in einer Argonatmosphäre bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 80:1) gereinigt.

Ausbeute: 140 mg (42.7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 145°C

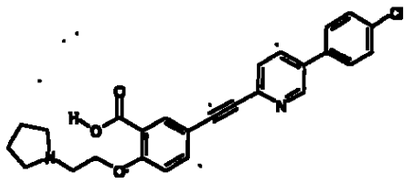
$C_{25}H_{20}ClN_3O$ (M= 413,91)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 414/416 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 414/416

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, DCM/MeOH 50:1)

Beispiel 22

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäure



Zu einer Lösung von 369 mg (0.8 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester (Beispiel 3.4) in 20 mL MeOH werden 1.6 mL wässrige 1 M NaOH gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf 70°C erhitzt. Man versetzt mit 1.6 mL 1 M HCl, engt i.vac. ein und coevaporiert den Rückstand zweimal mit jeweils 20 mL MeOH. Der Rückstand wird in der Wärme mit EtOH verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 340 mg (95.1 % d. Theorie)

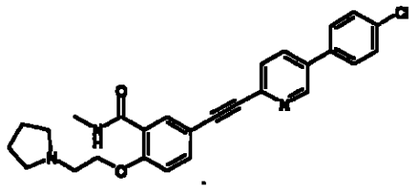
$C_{28}H_{23}ClN_2O_3$ (M= 446,938)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 447/449 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 447/449

Retentionszeit HPLC: 7.0 min (Methode A)

Beispiel 22.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-*N*-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzamid



Zu einer Lösung von 112 mg (0.25 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäure (Beispiel 22) in 5 mL DMF werden 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 69 µL Triethylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Anschliessend gibt man 31 mg (1.0 mmol) Methylamin zu und rührt weitere 2 h bei RT. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit verdünnter Na_2CO_3-Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM nach DCM/MeOH/NH_3 7:3:0.3) gereinigt.

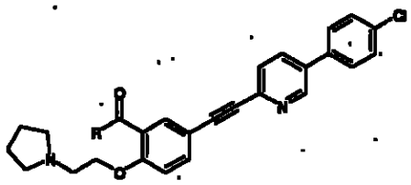
Ausbeute: 45 mg (39.1 % d. Theorie)

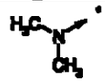
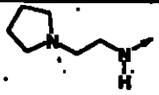
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459,980)

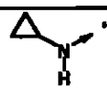
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462

Retentionszeit HPLC: 6.8 min (Methode A)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 22.1 beschrieben hergestellt, wobei für Beispiel 22.5 Ammoniumcarbonat als Ammoniakquelle eingesetzt wird:

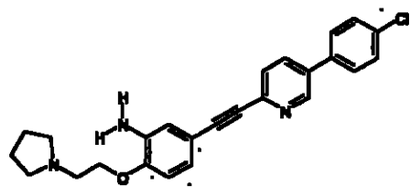


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
22.2		42.2	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 $[M+H]^+$	6.95 (A)
22.3		9.3	$C_{32}H_{35}ClN_4O_2$	543/545 $[M+H]^+$	5.30 (A)

22.4		6.9	$C_{29}H_{28}ClN_3O_2$	486/488 $[M+H]^+$	7.07 (A)
22.5		4.0	$C_{28}H_{24}ClN_3O_2$	446/448 $[M+H]^+$	6.10 (A)

Beispiel 23

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin



Zu einer Lösung von 100 mg (0.22 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin (Beispiel 3.13) in 10 mL EtOAc werden 200 mg (2.5 mmol) $NaHCO_3$ und 300 mg (1.1 mmol) Zinn-(II)-chlorid Dihydrat gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion gibt man erneut 200 mg (2.5 mmol) $NaHCO_3$, 300 mg (1.1 mmol) Zinn-(II)-chlorid Dihydrat und 1 mL MeOH zu und erhitzt weitere 2 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen wird mit 4 g Kieselgel versetzt, die Lösemittel i.vac. entfernt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.2) gereinigt.

Ausbeute: 85 mg (39.1 % d. Theorie)

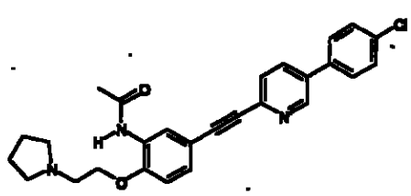
$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M= 417,943)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 418/420 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 418/420

Retentionszeit HPLC: 7.1 min (Methode A)

Beispiel 23.1

N-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid



Zu einer Lösung von 35 mg (84 µmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin in 2 mL DCM werden 16 µL (170 µmol) Acetanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt und anschliessend ohne weitere Aufarbeitung chromatographisch an Kieselgel (Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH_3 7:3:0.3) gereinigt.

Ausbeute: 10 mg (26.0 % d. Theorie)

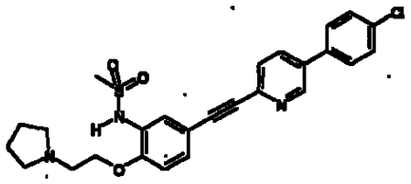
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459,980)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 23.2

N-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methansulfonamid



Unter N_2-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin und 161 µL (2 mmol) Pyridin in 10 mL DCM 39 µL (0.5 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 160 µL Pyridin und 39 µL Methansulfonsäurechlorid zugegeben und über Nacht gerührt. Man versetzt mit 10% Na_2CO_3-Lösung, trennt die organische Phase ab und entfernt das Lösungsmittel i.vac.. Der Rückstand wird via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 15 mg (13.0 % d. Theorie)

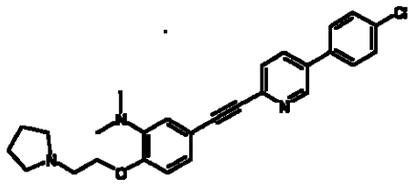
$C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$ (M= 496,032)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 496/498 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 496/498

Retentionszeit HPLC: 6.8 min (Methode A)

Beispiel 23.3

[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-dimethyl-amin



Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin in 5 mL Acetonitril werden 180 µL (2.4 mmol) Formalinlösung (37% in Wasser), 63 mg (1.0 mmol) $NaBH_3CN$ und 57 µL (1.0 mmol) Essigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man säuert mit 12% HCl an, rührt eine Stunde kräftig durch, versetzt mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung bis zur alkalischen Reaktion und extrahiert erschöpfend mit DCM. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 9 mg (8.4 % d. Theorie)

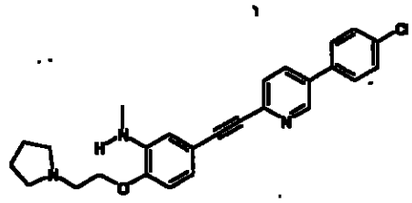
$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445,997)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 446/448 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 446/448

Retentionszeit HPLC: 6.7 min (Methode A)

Beispiel 23.4

[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin



Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin in 2 mL DMF 178 µL (1.35 mmol) N,N-Dimethylformamiddimethylacetal gegeben, das Reaktionsgemisch 5 h bei 60°C gerührt und über Nacht auf RT abgekühlt. Dann erfolgt die Zugabe von 32 mg (0.85 mmol) $NaBH_4$ und erneutes Erhitzen auf 60°C für 1 h. Zur Vervollständigung der Reaktion werden nochmals 32 mg $NaBH_4$ zugegeben und weitere 4 h auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

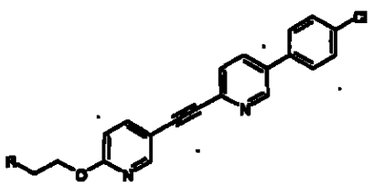
Ausbeute: 0.5 mg (0.5 % d. Theorie)

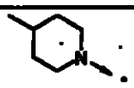
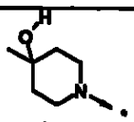
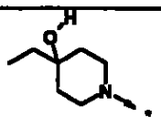
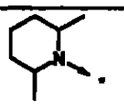
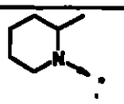
$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M= 431,970)

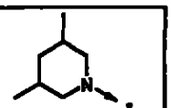
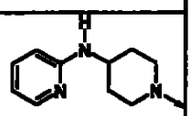
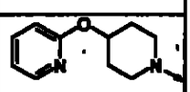
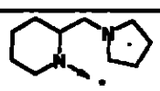
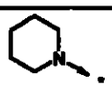
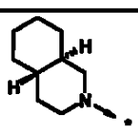
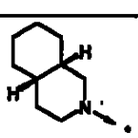
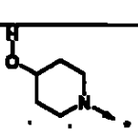
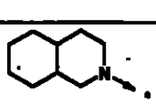
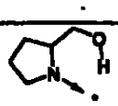
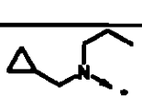
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 432/434 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 432/434

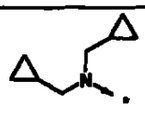
Retentionszeit HPLC: 7.5 min (Methode A)

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

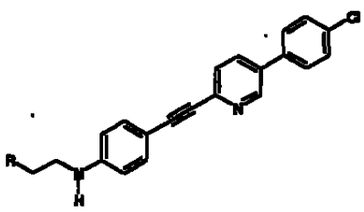


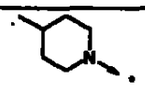
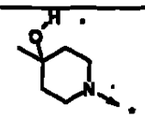
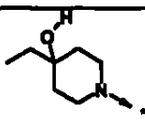
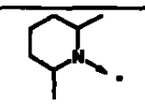
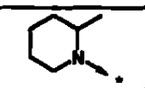
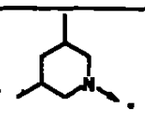
Beispiel	R
24.1	
24.2	
24.3	
24.4	
24.5	

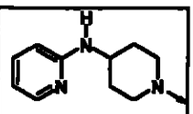
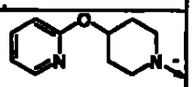
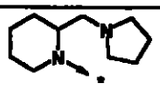
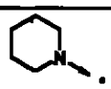
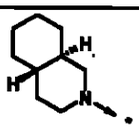
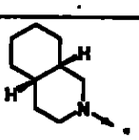
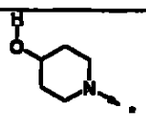
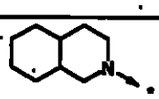
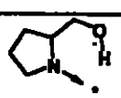
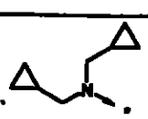
24.6	
24.7	
24.8	
24.9	
24.10	
24.11	
24.12	
24.13	
24.14	
24.15	
24.16	

24.17	

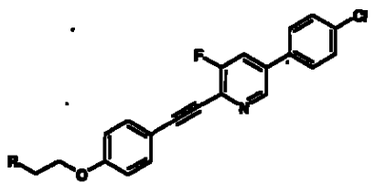
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

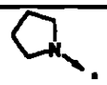
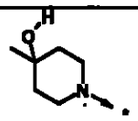
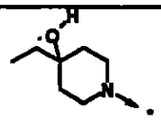
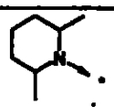
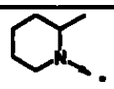
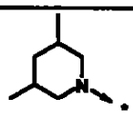
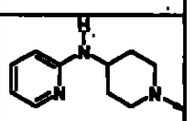
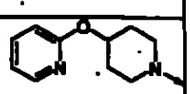


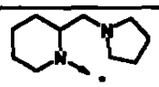
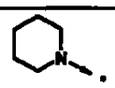
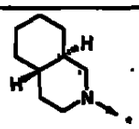
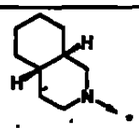
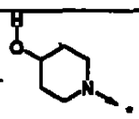
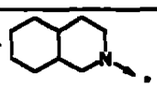
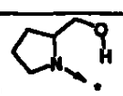
Beispiel	R
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	

25.7	
25.8	
25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	
25.16	
25.17	

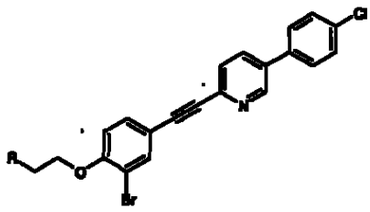
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

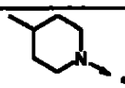
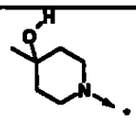
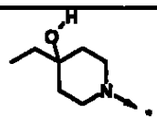
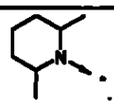
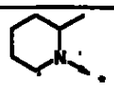
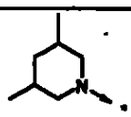
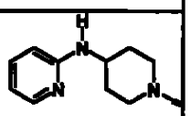
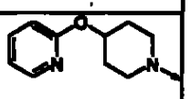


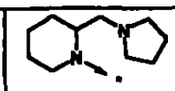
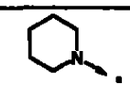
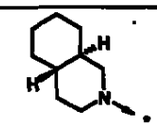
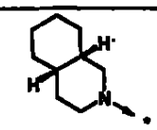
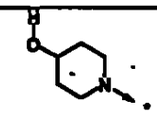
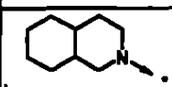
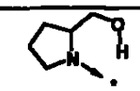
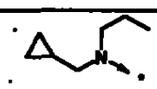
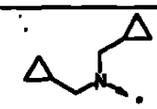
Beispiel	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	

26.9	
26.10	
26.11	
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

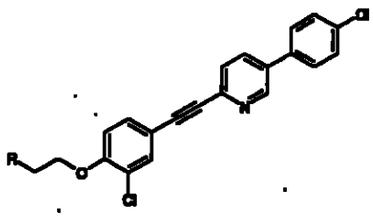
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

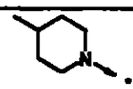
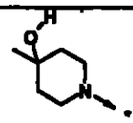
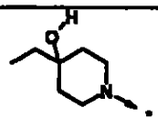
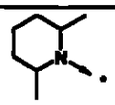
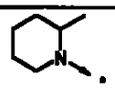
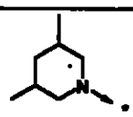
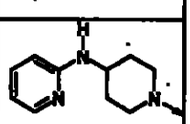
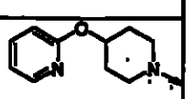


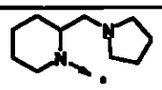
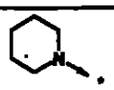
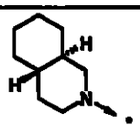
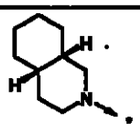
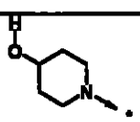
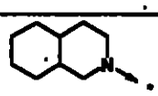
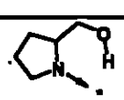
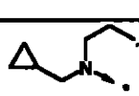
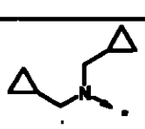
Beispiel	R
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	

27.9	
27.10	
27.11	
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	
27.16	
27.17	

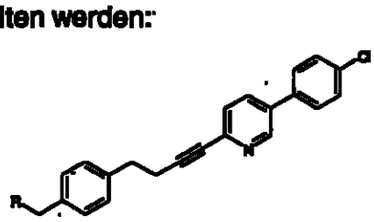
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

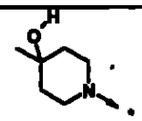
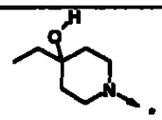
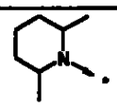
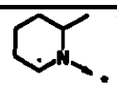
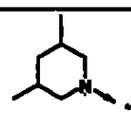
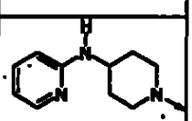
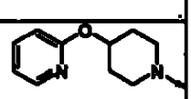
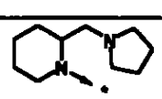
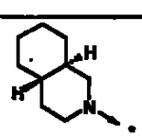


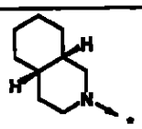
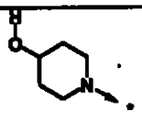
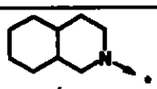
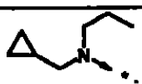
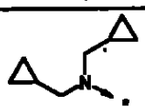
Beispiel	R
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	

28.9	
28.10	
28.11	
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	
28.17	

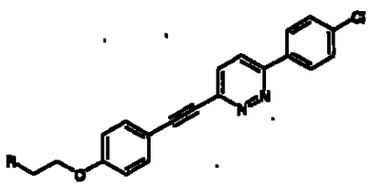
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

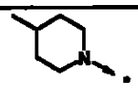
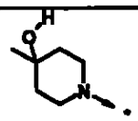


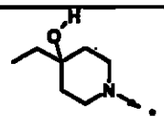
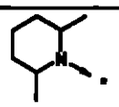
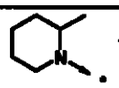
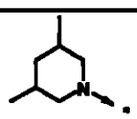
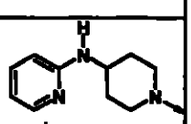
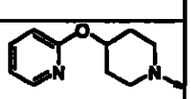
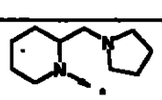
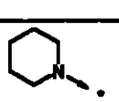
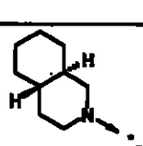
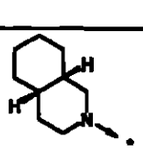
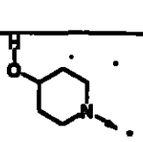
Beispiel	R
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	
29.9	

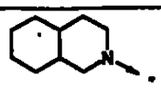
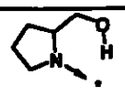
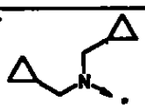
29.10	
29.11	
28.12	
29.13	
29,14	
29.15	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

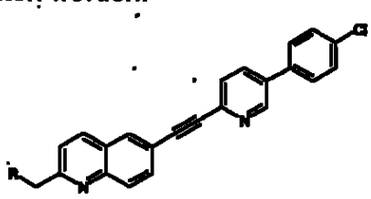


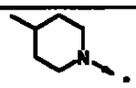
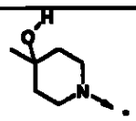
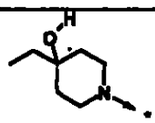
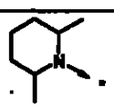
Beispiel	R
30.1	
30.2	

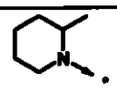
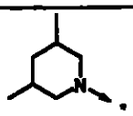
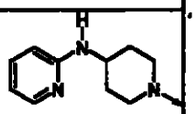
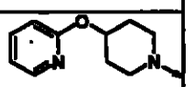
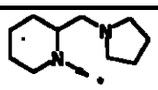
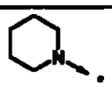
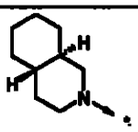
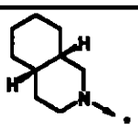
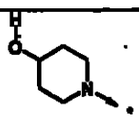
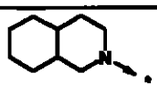
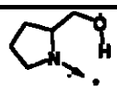
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	
30.9	
30.10	
30.11	
30.12	
30.13	

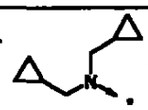
30.14	
30.15	
30.16	
30.17	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:



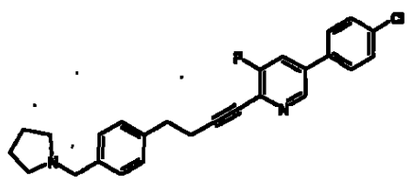
Beispiel	R
31.1	
31.2	
31.3	
31.4	

31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	
31.11	
31.12	
31.13	
31.14	
31.15	

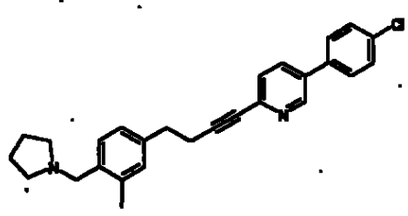
31.16	
31.17	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch die Verbindungen der Beispiele 32 bis 32.12 erhalten werden:

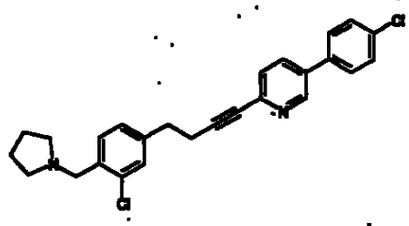
Beispiel 32



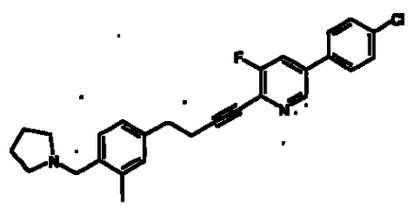
Beispiel 32.1



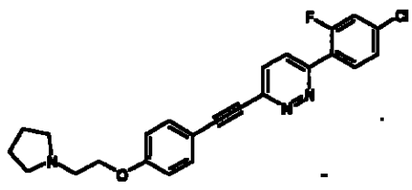
Beispiel 32.2



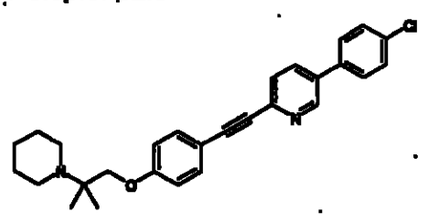
Beispiel 32.3



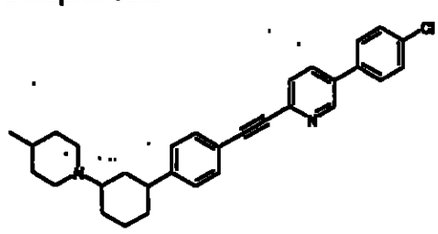
Beispiel 32.4



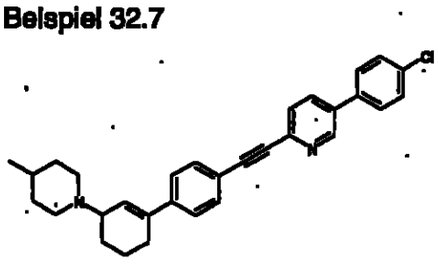
Beispiel 32.5



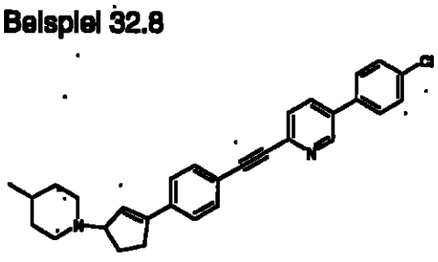
Beispiel 32.6



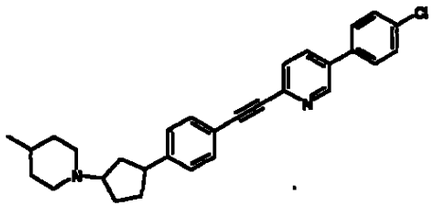
Beispiel 32.7



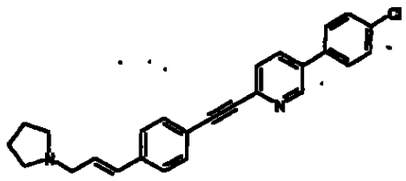
Beispiel 32.8



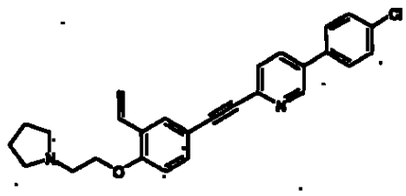
Beispiel 32.9



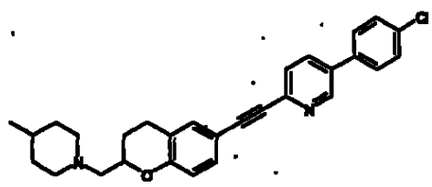
Beispiel 32.10



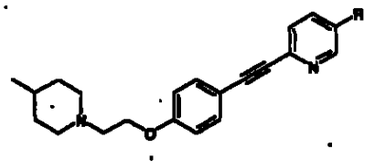
Beispiel 32.11

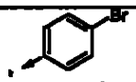
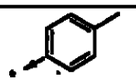
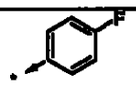
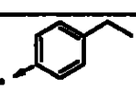
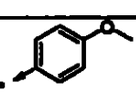
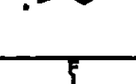
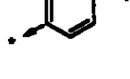
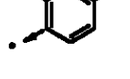
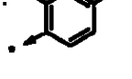


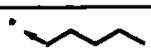
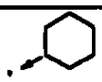
Beispiel 32.12



Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:



Beispiel	R
33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	
33.11	

33.12	
33.13	
33.14	

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S: in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen
Spezies: Human
Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen
Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/ml verdünnt.
200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ^{125}I-tyrosyl melanine concentrating hormone (^{125}I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ^{125}I-MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca^{2+} Mobilisierungstest

Methode:	Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR^{384})
Spezies:	Human
Testzellen:	Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen
Resultate:	1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6}M)
	2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium.(mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 ml 10% FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 ml Hygromycin B (50 mg/ml in PBS) and 1.25 ml Zeocin (100 µg/ml Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO_2 und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundsfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschritt im FLIPR^{384}-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschritt zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR^{384} Gerät gemessen.

Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca^{2+}-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.

2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+}-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$pKB=\log(EC_{50(Testsubstanz+MCH)} / EC_{50(MCH)} -1) - \log c_{(Testsubstanz)}$

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5} M, insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-6} M, erhalten.

Folgende IC50 Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	Substanzname	IC50-Wert
1.8	5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin	8 nM
1.3	(2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin	74 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel A

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	50.0 mg
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel B

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel C

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel D

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel E

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
Dinatriumedetat	0.05	mg

Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel F

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfi); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel G

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel H

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg

Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässerigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel K

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel L

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

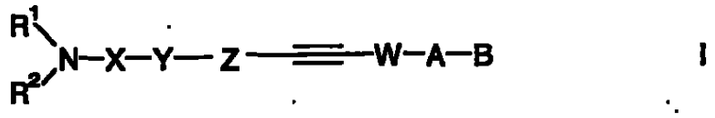
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfi); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



I

in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8}-Alkyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder $-NR^{13}$- ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-6}-Alkylen-Brücke, in der

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

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,

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

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-6}-Alkylen-Brücke, in der
- eine $-CH_2$-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, $-(SO_2)$-, -CO- oder $-NR^4$- derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

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

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

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

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C_{1-4}-Alkylen-Brücke,

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte $-CH_2$-Gruppe durch -O- oder $-NR^5$- ersetzt sein kann, und

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6}-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

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

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

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen und

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkenyl, C_{1-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-

Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein können,

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

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

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

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, $-C(=CH_2)$-, -(SO)- oder $-(SO_2)$-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C_{1-4}-Alkyl)-Imino-, Methylen-, (C_{1-4}-Alkyl)-methylen- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

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

R^4, R^5 unabhängig voneinander eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,

R^{10} Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl, Amino, C_{1-4}-Alkyl-amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-, Amino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkyl, Amino-C_{2-3}-alkoxy, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-3}-alkoxy, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkoxy, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-3}-alkoxy, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-carbonyl-,

R^{11} C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-O-, $R^{16}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-CO- oder Cy-,

R^{12} eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,

R^{14} Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-, R^{15}-CO-O-, $R^{16}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-CO-, R^{15}-O-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-O-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-O-CO-NH-, R^{15}-SO_2-NH-, R^{15}-O-CO-NH-C_{1-3}-alkyl-, R^{15}-SO_2-NH-C_{1-3}-alkyl-, R^{15}-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-CO-O-C_{1-3}-alkyl, $R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-alkyl, $R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-alkyl oder Cy-C_{1-3}-alkyl,

R^{15} H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl,

R^{16} H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl, ω-Hydroxy-C_{2-6}-alkyl, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{2-6}-alkyl, Amino-C_{2-6}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-6}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-6}-alkyl oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-6}-alkyl-,

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-C_{2-6}-alkyl, N-(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-6}-alkyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-C_{2-6}-alkyl oder N-(C_{1-4}-Alkylsulfonyl)-N(-C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-6}-alkyl

R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6}-Alkyl,

R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, C_{2-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, R^{22}-C_{1-6}-alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

R^{21} C_{1-4}-Alkyl, ω-Hydroxy-C_{2-6}-alkyl, ω-C_{1-4}-Alkoxy-C_{2-6}-alkyl, ω-C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-6}-alkyl, ω-Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-6}-alkyl, ω-Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-6}-alkyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl,

R^{22} Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy, OHC-, HO-N=HC-, C_{1-4}-Alkoxy-N=HC-, C_{1-4}-Alkoxy, C_{1-4}-Alkylthio, Carboxy, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C_{3-6}-

alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-4}-alkyl-aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-4}-alkylamino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino, N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C_{2-3}-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^5 und R^{10} bis R^{22}, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-alkylamino-C_{1-3}-alkyl- und Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8}-Alkyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8}-Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -CO-, $-C(=CH_2)$- oder $-NR^{13}$- derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

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

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-6}-Alkylen-Brücke, in der

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

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

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

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6}-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C_{1-4}-Alkylen-Brücke,

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte $-CH_2$-Gruppe durch -O- oder $-NR^5$- ersetzt sein kann, und

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6}-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkenyl, C_{1-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkenyl- oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder

mehrfach mit Fluor und cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein können,

R^{10} Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl-, Amino, C_{1-4}-Alkyl-amino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-, Amino-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkyl, Amino-C_{2-3}-alkoxy, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-3}-alkoxy, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkoxy oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-3}-alkoxy,

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,

R^{14} Halogen, C_{1-6}-Alkyl, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-, R^{15}-CO-O-, $R^{16}R^{17}N$-, $R^{16}R^{19}N$-CO-, R^{15}-O-C_{1-3}-alkyl , R^{15}-O-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-CO-C_{1-3}-alkyl, R^{15}-CO-O-C_{1-3}-alkyl, $R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-alkyl, $R^{16}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-alkyl oder Cy-C_{1-3}-alkyl,

R^{15} H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C_{1-3}-alkyl,

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{2-3}-alkyl, N-(C_{1-4}-Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylsulfonyl, C_{1-4}-Alkylsulfonylamino-C_{2-3}-alkyl oder N-(C_{1-4}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl

R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, R^{22}-C_{1-3}-alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

R^{22} Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy, C_{1-4}-Alkoxy, C_{1-4}-Alkylthio, Carboxy, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C_{3-5}-

alkylenimino-carbonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-4}-alkylamino, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino, N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C_{2-3}-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei R^4, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19} und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1, R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-8}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, ω-Hydroxy-C_{2-3}-alkyl, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{2-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-4}-alkyl, Carboxy-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{2-4}-alkyl, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-4}-alkyl, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-4}-alkyl, Cyclo-C_{3-5}-alkylenimino-C_{2-4}-alkyl, Pyrrolidinyl, N-(C_{1-4}-alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, N-(C_{1-4}-alkyl)-pyrrolidinyl-C_{1-3}-alkyl, Piperidinyl, N-(C_{1-4}-alkyl)-piperidinyl, Piperidinyl-C_{1-3}-alkyl, N-(C_{1-4}-alkyl)-piperidinyl-C_{1-3}-alkyl, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C_{1-3}-alkyl bedeuten,

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

wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R^{12} und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

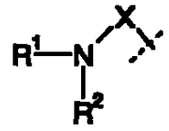
4. Alkin-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke gemäß

Anspruch 1 bilden, dass R^1R^2N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert sein kann, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O-C_{1-4}-alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

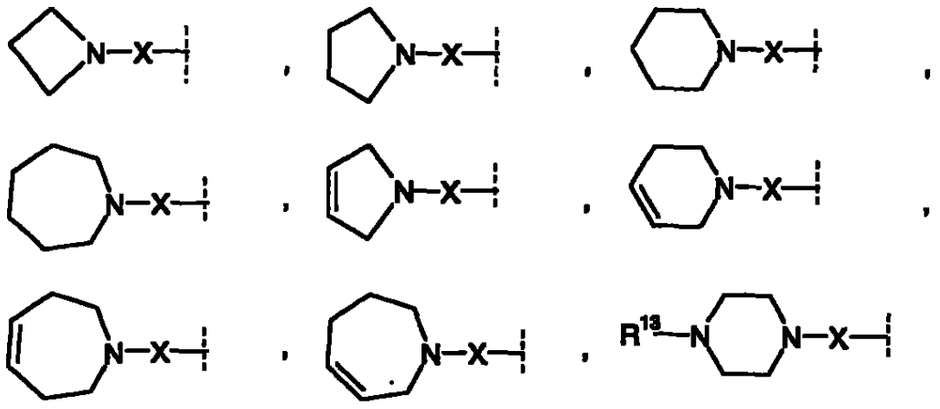
wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder wobei die Alkylen-Brücke in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann,

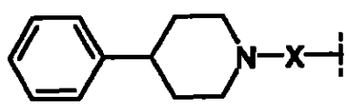
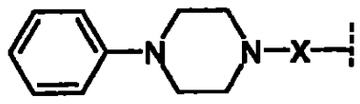
wobei R^{13}, R^{14} und Cy die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung besitzen.

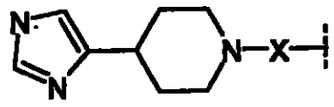
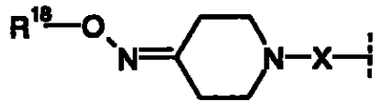
5. Alkin-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch

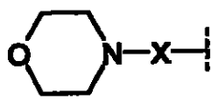
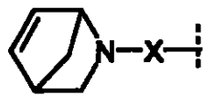
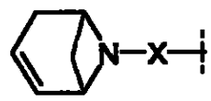
gekennzeichnet, dass die Gruppe 

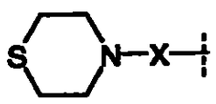
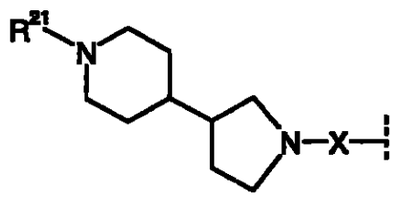
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt

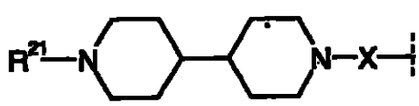
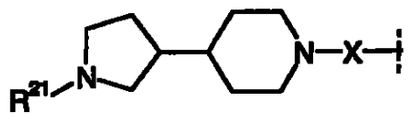


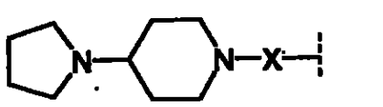
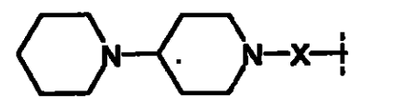

,

,

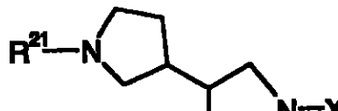
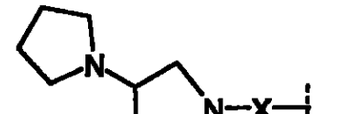

,

,

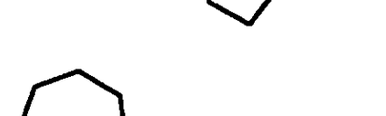

,

,

,


,

,

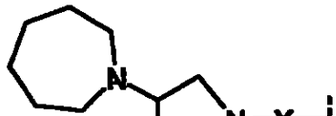

,

,

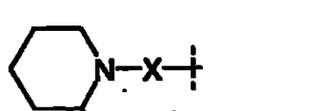
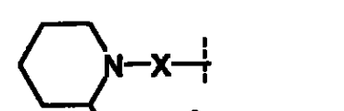

,

,

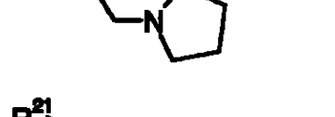
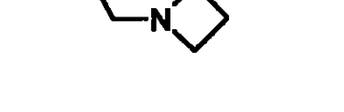

,

,


,

,


,


,

,


,

,


,

,

,

,

,

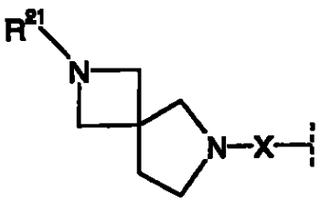
,

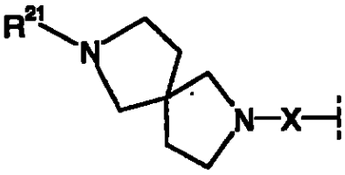
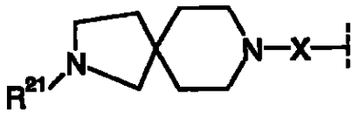
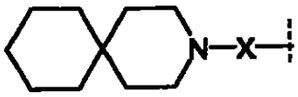
,

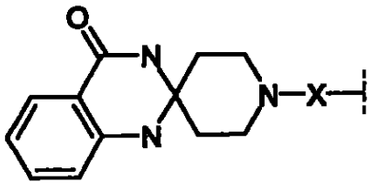
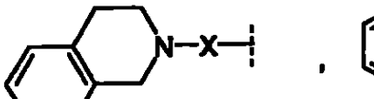
,

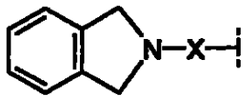
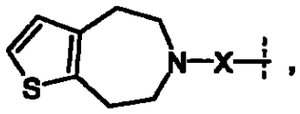
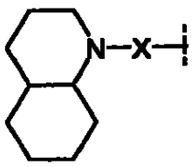
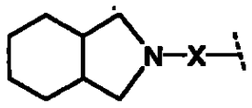
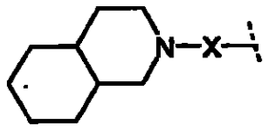
,

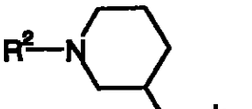
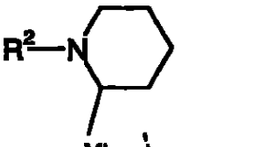
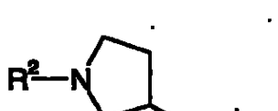
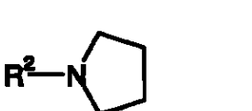
,



Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{20}, R^{21} und X die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

6. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Einfachbindung oder C_{1-4}-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, C_{2-4}-Alkylenoxy, C_{2-4}-Alkylen-NR^4-, C_{2-4}-Alkylen-NR^4-C_{2-4}-Alkylen-O-, 1,2- oder 1,3-Pyrrolidinylen oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Piperidinylen bedeutet, wobei die Bindung der Pyrrolidinylen- und Piperidinylen-Gruppe an Y über die Imino-Gruppe erfolgt, und

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

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

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

worin R^1, R^4 und R^{10} wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind.

7. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder 1,3-Pyrrolidinylen bedeutet, wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist, und

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

wobei in X ein C-Atom mit R^{10}, vorzugsweise einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-6}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-Alkinyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl und C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^1, R^4 und R^{10} eine der in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzt.

8. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der voherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ oder Cyclopropylen und

W zusätzlich auch $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-$ sowie

Z zusätzlich auch $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-NR^4-CH_2-$ oder $-NR^4-CH_2-CH_2-$ bedeuten können,

worin ein C-Atom mit R^{10}, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-5}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-5}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4}-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^4 und R^{10} eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

9. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder ausgewählt sind aus der Gruppe der Brücken $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, Cyclopropylen, $-CH_2-CH(R^{10})-$, $-CH(R^{10})-CH_2-$ und

W zusätzlich auch $-CH_2-O-$ oder $-CH_2-NR^4-$ sowie

Z zusätzlich auch $-O-CH_2-$ oder $-NR^4-CH_2-$ bedeuten können,

worin R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, vorzugsweise -H, Methyl,

Ethyl oder Propyl, besitzt und

worin R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidinyl, Amino-ethoxy, C_{1-4}-Alkyl-amino-ethoxy, Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-ethoxy, besitzt und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

10. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Benzothienyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Dihydroindolon-yl, Chinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzfuranyl oder Benzoxazolyl,

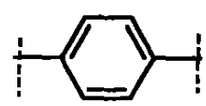
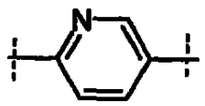
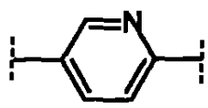
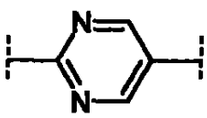
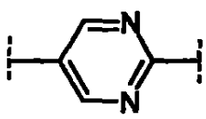
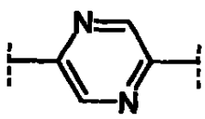
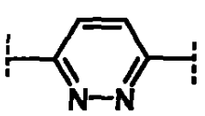
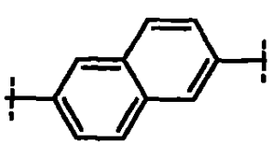
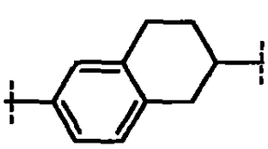
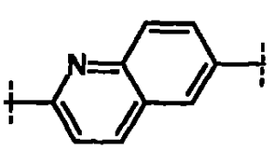
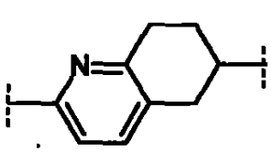
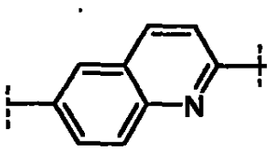
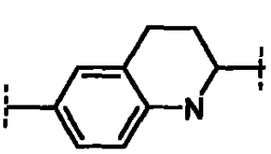
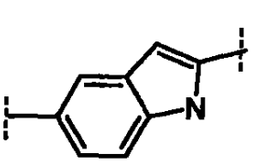
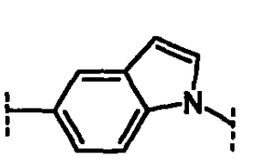
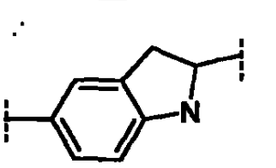
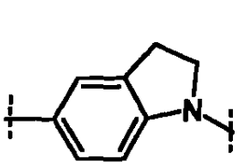
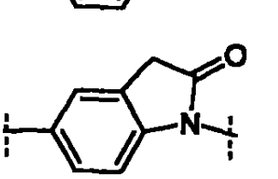
wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

wobei R^1 mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein können, und

X, R^1, R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

11. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der

bivalenten cyclischen Gruppen


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

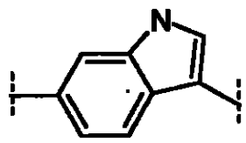
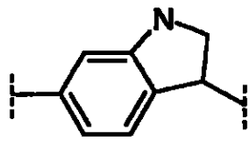
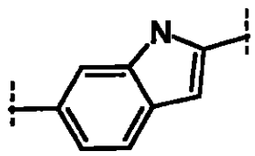
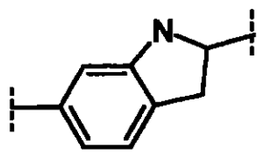
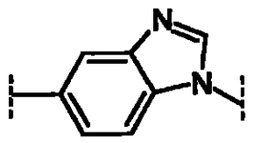
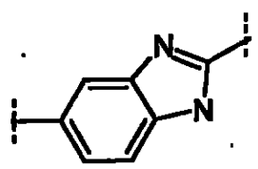
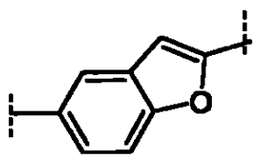
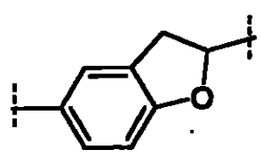
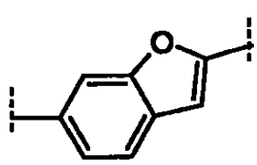
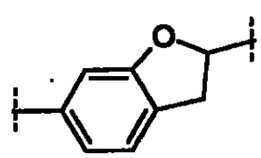
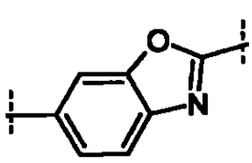
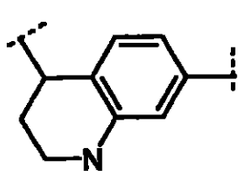
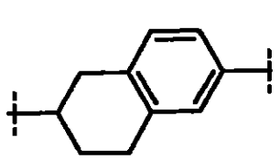
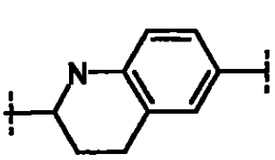
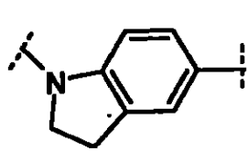
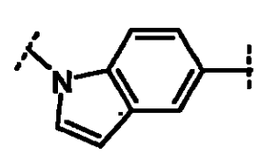
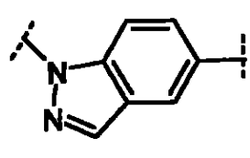
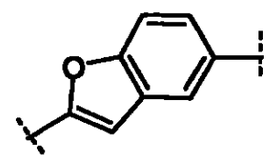
,

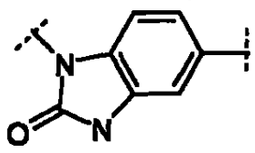
,

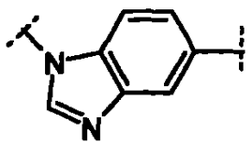
,

,

,





wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, worin R^{20} und R^{21} wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind.

12. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, und

R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

13. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B aus der ersten Gruppe Phenyl, Thienyl und Furanyl oder

aus der zweiten Gruppe C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkenyl, C_{1-6}-Alkinyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkenyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkenyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, ausgewählt ist, und

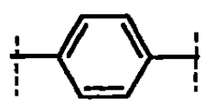
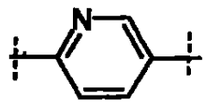
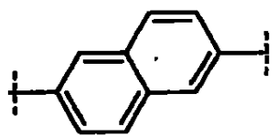
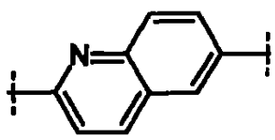
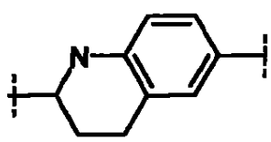
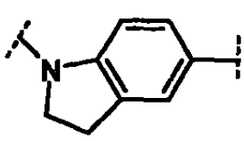
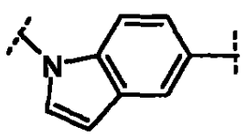
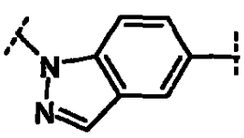
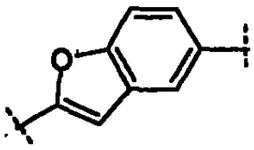
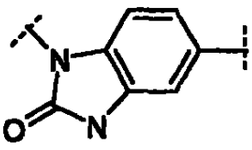
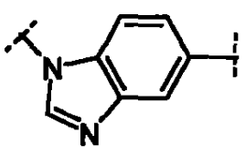
wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder

mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

R^{20} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweist.

14. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

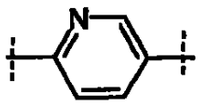
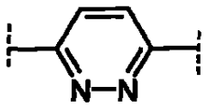
Y' eine Bedeutung gemäß Anspruch 11 besitzt, vorzugsweise eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

bedeutet, und/oder

A eine Bedeutung gemäß Anspruch 12 besitzt, vorzugsweise

 oder  bedeutet, und/oder

B eine Bedeutung gemäß Anspruch 13 besitzt, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

wobei A, B und/oder Y ein- oder zweifach; B auch dreifach, an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und wobei eine -NH-Gruppe mit R^{21} substituiert sein kann, und worin R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung aufweisen.

15. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

A, B und Y unabhängig voneinander eine Bedeutung gemäß Anspruch 14 aufweisen und

R^1, R^2 und X wie in Anspruch 3, 4 und/oder 6, insbesondere wie in Anspruch 3, 5 und 7, definiert sind, und

W und Z unabhängig voneinander gemäß Anspruch 8, insbesondere Anspruch 9, definiert sind.

16. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder Iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach

vorkommende Substituenten R^{20} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

17. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln

(1) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)- pyrid-2-yl-ethinyl]-pyridin

(2) [(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

(3) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethinyl]-pyridin

(4) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

(5) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol

(6) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ol

(7) N-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

(8) 1-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-inyl}-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol

(9) 2-[4-(4-Azetidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

(10) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(11) 5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(12) 2-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-amino]-ethanol

(13) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(14) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-propyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(15) 5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl

(16) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(17) 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridazin

(18) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(19) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin

(20) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

(21) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(22) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(23) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(24) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol

(25) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(26) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

(27) 4-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-morpholin

(28) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin

(29) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-inyl]-pyridin

(30) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(31) (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin

(32) [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

(33) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin

(34) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

(35) 1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-ylamin

(36) 2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

(37) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-azepan

(38) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethinyl)-pyridin

(39) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-N-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzamid

(40) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin

(41) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

(42) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(43) 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(44) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

(45) {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(46) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-essigsäuremethylester

(47) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(48) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

(49) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(50) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(51) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indazol

(52) 2-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

(53) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd O-methyl-oxim

(54) 1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl

(55) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin

(56) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(57) (S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(58) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-pyridin-2-yl-amin

(59) 5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(60) N-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-N-methyl-acetamid

(61) 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(62) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-ethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(63) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol

(64) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(65) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-pyridin

(66) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl]-pyridin

(67) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin

(68) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(69) 5-(4-Methoxy-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(70) 5-(3,4-Difluor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(71) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

(72) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-((R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-inyl}-pyridin

(73) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

(74) 1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-4-methyl-piperazin

(75) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(76) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(3-methyl-4-{2-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-phenylethinyl)-pyridin

(77) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin

(78) (R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(79) 1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-piperidin-4-ol

(80) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol

(81) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-phenyl-piperidin-4-ol

(82) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl

(83) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethinyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(84) 5-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-inyl]-pyridin

(85) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ylamin

(86) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd-oxim

(87) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(88) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-{2-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-3-methyl-phenylethinyl)-pyridin

(89) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-2-yl]-methanol

(90) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-methyl-pyridin-2-ylmethyl-amin

(91) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäureamid

(92) 2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-ethanol

(93) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(94) {2-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-diethyl-amin

(95) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,4,6-trimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(96) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethinyl}-pyridin

(97) cis-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-decahydro-isochinolin

(98) 6-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]octan

(99) 1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

(100) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

(101) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridin

(102) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-cyclopentyl-methyl-amin

(103) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol

(104) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(105) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

(106) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-dimethyl-amin

(107) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperazin

(108) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-inyl}-benzyl)-pyridin-2-ylmethyl-amin

(109) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-spiro[piperidin-4,2'(1H')-chinazolin]-4'(3'H)on

(110) 4-[[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-methyl}-phenol

(111) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethinyl]-pyridin

(112) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethynyl]-pyridin

(113) 3-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan

(114) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-diisopropyl-amin

(115) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethinyl]-pyridin

(116) 2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

(117) 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethinyl]-pyridazin

(118) (R)-1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-indol-1-yl}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(119) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

(120) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol

(121) 2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol

(122) trans-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-decahydro-isochinolin

einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

18. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17.

19. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18

neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.

23. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.

24. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

25. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

26. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

27. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Demantia und hormonelle Störungen geeignet ist.

28. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

29. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

30. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 18 ausgewählt ist, sowie

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemie, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

31. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5

R^1R^2N-X-Y-C≡C-W-A-B (A.5)

wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1, R^2, X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und Y Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

HO-X-Y-Hal (A.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

H-C≡C-W-A-B (A.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel A.3

HO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.3)

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

MsO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.4)

das mit einem Amin der Formel H-NR^1R^2 zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

32. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.5)

wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R^1, R^2, X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und A Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

Hal-A-B (B.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

HO-X-Y-Z-C≡C-H (B.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel B.3

HO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.3)

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,

MsO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.4)

das mit einem Amin der Formel H-NR^1R^2 zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

33. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

R^1R^2N-X-Y-C≡C-W-A-B (C.3)

wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1, R^2, X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und Y gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1

R^1R^2N-X-Y-Hal (C.1)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

mit einer Alkinverbindung der Formel C.2

H-C≡C-W-A-B (C.2)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

34. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-A-B (D.3)

wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1, R^2, X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und A gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2

Hal-A-B (D.2)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel D.1

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-H (D.1)

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1406	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11887	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 25/10/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 31/10/2002

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**

   a. Hinsichtlich der Sprache ist die Internationale Recherche auf der Grundlage der Internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   [ ] Die Internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der Internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

   b. Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die Internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

   [ ] in der Internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

   [ ] zusammen mit der Internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der Internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

   [ ] Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. [X] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).**

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).**

4. **Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. **Hinsichtlich der Zusammenfassung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses Internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

   [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen [ ] keine der Abb.

   [ ] weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

   [ ] weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11887

300

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D213/30 C07D401/12 C07D405/06 C07D401/06 C07D213/40
C07D401/10 C07D213/38 C07D401/14 C07D213/55 C07D213/56
C07D213/61 C07D213/53 A61K31/4375 A61P3/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 02497 A (NOVARTIS A.-G., SWITZ.;NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Beispiele Seiten 21 und 23-26 Ansprüche 1,9	1
P,X	WO 03 018579 A (MERCK FROSST CANADA & CO., CAN.) 6. März 2003 (2003-03-06) Anspruch 1; Beispiele 24,26-28,30-32	1
P,X	WO 03 014111 A (ASTRAZENECA AB, SWED.) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Seite 22, Zeilen 24/25; Seite 23, Zeilen 13/14	1

-/—

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
19. Februar 2004	27/02/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	vanVoorsttotVoorst,M

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11887

3880
3801

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 04433 A (BAKTHAVATCHALAM RAJAGOPAL ;NEUROGEN CORP (US); HUTCHISON ALAN (US)) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Anspruch 1	1-33
Y	WO 01 21577 A (ISHIHARA YUJI ;KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAAKI (JP); SHIMOMURA Y) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9	1-33
Y	WO 01 82925 A (ISHIHARA YUJI ;SUZUKI NOBUHIRO (JP); TAKEKAWA SHIRO (JP); TAKEDA C) 8. November 2001 (2001-11-08) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-4	1-33

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11887

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr. 21, 22
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 21 und 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11887

303

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9902497	A	21-01-1999	AU	738973 B2	04-10-2001
			AU	8974398 A	08-02-1999
			BR	9811685 A	19-09-2000
			CN	1262676 T	09-08-2000
			WO	9902497 A2	21-01-1999
			EP	0998459 A2	10-05-2000
			HU	0004225 A2	28-05-2001
			ID	23889 A	25-05-2000
			JP	3481208 B2	22-12-2003
			JP	2001509504 T	24-07-2001
			NO	20000124 A	02-03-2000
			NZ	502210 A	26-07-2002
			PL	343865 A1	10-09-2001
			RU	2203889 C2	10-05-2003
			SK	232000 A3	12-06-2000
			TR	200000059 T2	21-06-2000
			TW	544448 B	01-08-2003
			ZA	9806137 A	22-01-1999
WO 03018579 9	A	15-11-2001	DE	10023051 A1	22-11-2001
			AU	7399901 A	20-11-2001
			CA	2407795 A1	29-10-2002
			WO	0185799 A1	15-11-2001
			EP	1290035 A1	12-03-2003
			JP	2003532759 T	05-11-2003
WO 03014111 1	A	07-06-2001	US	6366268 B1	02-04-2002
			AU	1939701 A	12-06-2001
			WO	0141111 A1	07-06-2001
WO 0204433	A	17-01-2002	AU	7929401 A	21-01-2002
			CA	2414198 A1	17-01-2002
			EP	1366030 A2	03-12-2003
			WO	0204433 A2	17-01-2002
			US	2003191136 A1	09-10-2003
			US	2002052383 A1	02-05-2002
WO 0121577	A	29-03-2001	AU	7315700 A	24-04-2001
			CA	2386474 A1	29-03-2001
			EP	1218336 A2	03-07-2002
			WO	0121577 A2	29-03-2001
			JP	2002003370 A	09-01-2002
WO 0182925	A	08-11-2001	AU	5259601 A	12-11-2001
			CA	2407149 A1	08-11-2001
			EP	1285651 A1	26-02-2003
			WO	0182925 A1	08-11-2001
			JP	2002241274 A	28-08-2002

384

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP03/11887

Internationales Aktenzeichen

25 OCT 2003 (25. 10. 2003)

Internationales Anmeldedatum

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS
DEMANDE INTERNATIONALE PCT

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)*: Case 1/1406

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG

55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.: 07351-54-7219

Telefaxnr.: 07351-54-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Stephan-Georg MÜLLER
Mälzerstrasse 13
88447 Warthausen
DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Dirk STENKAMP
Talfeldstr. 42
88400 Biberach
DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Kirsten ARNDT
Ropachweg 22
88400 Biberach
DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Gerald Juergen ROTH
Akazienweg 47
88400 Biberach
DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Ralf Richard Hermann LOTZ
Schluesslerstr. 28
88433 Schemmerhofen
DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

LT RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Thorsten LEHMANN-LINTZ
Amelsenberg 1
88416 Ochsenhausen
DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

LT RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Martin LENTER
Promenade 23
89073 Ulm
DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Phillipp LUSTENBERGER
Mälzerstraße 8
88447 Warthausen
DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

LT RO/EP

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Klaus RUDOLF
Oeschweg 11
88447 Warthausen
DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN *Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.*

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

☒ **AP** ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

☒ **EA** Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **EP** Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, BG Bulgarien, CH &LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, HU Ungarn, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, RO Rumänien, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **OA** OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

Nationales Patent *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):*

☒ AE Vereinigte Arabische Emirate	☒ HR Kroatien	☒ OM Oman
☒ AG Antigua und Barbuda	☒ HU Ungarn	☒ PG Papua-Neuguinea
☒ AL Albanien	☒ ID Indonesien	☒ PH Philippinen
☒ AM Armenien	☒ IL Israel	☒ PL Polen
☒ AT Österreich	☒ IN Indien	☒ PT Portugal
☒ AU Australien	☒ IS Island	☒ RO Rumänien
☒ AZ Aserbaidschan	☒ JP Japan	☒ RU Russische Föderation
☒ BA Bosnien-Herzegovina	☒ KE Kenia	
☒ BB Barbados	☒ KG Kirgisistan	☒ SC Seychellen
☒ BG Bulgarien	☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea	☒ SD Sudan
☒ BR Brasilien	☒ KR Republik Korea	☒ SE Schweden
☒ BY Belarus	☒ KZ Kasachstan	☒ SG Singapur
☒ BZ Belize	☒ LC Saint Lucia	☒ SK Slowakei
☒ CA Kanada	☒ LK Sri Lanka	☒ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein	☒ LR Liberia	☒ SY Arabische Republik Syrien
☒ CN China	☒ LS Lesotho	☒ TJ Tadschikistan
☒ CO Kolumbien	☒ LT Litauen	☒ TM Turkmenistan
☒ CR Costa Rica	☒ LU Luxemburg	☒ TN Tunesien
☒ CU Kuba	☒ LV Lettland	☒ TR Türkei
☒ CZ Tschechische Republik	☒ MA Marokko	☒ TT Trinidad und Tobago
☒ DE Deutschland	☒ MD Republik Moldau	☒ TZ Vereinigte Republik Tansania
☒ DK Dänemark	☒ MG Madagaskar	☒ UA Ukraine
☒ DM Dominica	☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	☒ UG Uganda
☒ DZ Algerien	☒ MN Mongolei	☒ US Vereinigte Staaten von Amerika
☒ EC Ecuador	☒ MW Malawi	☒ UZ Usbekistan
☒ EE Estland	☒ MX Mexiko	☒ VC St. Vincent und die Grenadinen
☒ ES Spanien	☒ MZ Mosambik	☒ VN Vietnam
☒ FI Finnland	☒ NI Nicaragua	☒ YU Serbien und Montenegro
☒ GB Vereinigtes Königreich	☒ NO Norwegen	☒ ZA Südafrika
☒ GD Grenada	☒ NZ Neuseeland	☒ ZM Sambia
☒ GE Georgien		☒ ZW Simbabwe
☒ GH Ghana		
☒ GM Gambia		

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

☒ EG - Egypt ☐ ☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 31. Oktober 2002 (31.10.02)	102 50 708.2	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln *(nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)*:

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

** Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:*

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) *(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)*:

ISA / EP

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche *(falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist)*:

Datum *(Tag/Monat/Jahr)* Aktenzeichen Staat *(oder regionales Amt)*

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen *(Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an)* : Anzahl der Erklärungen

☐	Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :	
☐	Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :	
☐	Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :	
☐	Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :	
☐	Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	:	6
Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	313
Ansprüche	:	39
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	
Teilanzahl	:	359
Sequenzprotokolle	:	
diesbezügliche Tabellen	:	
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl	:	359

(b) ☐ **ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))**

(i) ☐ Sequenzprotokolle

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ **auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))**

(i) ☐ Sequenzprotokolle

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Disketts, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

(i) ☐ Sequenzprotokolle: .....

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: .....

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei *(kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)*	Anzahl
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung :	1
2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht :	3
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :	
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): ..... :	
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :	
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zellennummer(n) gekennzeichnet: .....1 :	1
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: ..... :	
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :	
9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form *(Art und Anzahl der Datenträger)*	
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :	
(ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* :	
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :	
10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen *(Art und Anzahl der Datenträger)*	
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-*quater*) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :	
(ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-*quater*) :	
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :	
11. ☐ Sonstige *(einzeln aufführen)*: ..... :	

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	**Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:** DE

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa. Rotherm

Dr. Reinfried ROTHERM

I. V. Krause

Dietmar KRAUSE

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 25 OCT 2003 (25. 10. 03)	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde *(falls zwei oder mehr zuständig sind)*: ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

390

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM
Pharma GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
25. Mai 2004

SB	gesehen	erledigt
DK	✓	

EINGEGANGEN
27. Mai 2004

Date of mailing (*day/month/year*) 13 May 2004 (13.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1406	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/EP2003/011887	25 October 2003 (25.10.2003)	31 October 2002 (31.10.2002)

Applicant

[redacted]EHRINGER INGELHEIM et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 13 May 2004 (13.05.2004) under No. WO 2004/039780

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 80

PATENT COOPERATION TREATY

390
391

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Eingang CD Patente
21. Juni 2004
SB gesehen erledigt
SK 01

EINGEGANGEN
23. Juni 2004
Erled. .....

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT INFORMATION
08 June 2004 (08.06.2004)	
Applicant's or agent's file reference	
Case 1/1406	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP2003/011887	25 October 2003 (25.10.2003)	31 October 2002 (31.10.2002)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,
   SI,SK,TR
   National :BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
   EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
   OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
   National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,
   EE,EG,ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,
   MD,MG,MK,MW,MX,MZ,NI,NZ,OM,PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,
   UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing , if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

   Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer:
D. CABOT

Telephone No. (41-22) 338 8435

392

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ _____

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: 1/1406
Internationales Aktenzeichen: PCT-EP 03/11887	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*: 25. Oktober 2003 (25/10/03)	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)*: 31. Oktober 2002 (31/10/02)
Bezeichnung der Erfindung: Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel		

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	Telefonnr.: 07351-54-7219
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 55216 Ingelheim am Rhein DE	Telefaxnr.: 07351-54-4377
	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

STENKAMP, Dirk
Bonifaz-Locher-Weg 8
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

MÜLLER, Stephan-Georg
Mälzerstrasse 13
88447 Warthausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

[X] Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT-EP 03/11887

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

ROTH, Gerald Juergen
Akazienweg 47
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

LEHMANN-LINTZ, Thorsten
Ameisenberg 1
88416 Ochsenhausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

RUDOLF, Klaus
Oeschweg 11
88447 Warthausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

LUSTENBERGER, Philipp
Mälzerstraße 8
88447 Warthausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH	DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT-EP 03/11887

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

ARNDT, Kirsten
Ropachweg 22
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

LOTZ, Ralf Richard Hermann
Schluessierstr. 28
88433 Schemmerhofen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

LENTER, Martin
Promenade 23
89073 Ulm
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	Telefonnr.:
	Telefaxnr.:
	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage
   ☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung
   der Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
   ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
   der Patentansprüche ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
   ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit einer Erklärung)
   ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
   der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
   ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
   aufgenommen wird.
2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf der nach Regel 69.1 Absatz d maßgeblichen Frist aufgeschoben wird.
4. ☐ Der Anmelder wünscht ausdrücklich, daß die internationale vorläufige Prüfung bereits vor Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a maßgeblichen Frist beginnt.

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: deutsch ;

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt die Auswahl aller Vertragsstaaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind.

Blatt Nr. ..5...

Internationales Aktenzeichen
PCT-EP 03/11887

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:			Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
			erhalten	nicht erhalten
1. Übersetzung der internationalen Anmeldung	:	Blätter	☐	☐
2. Änderungen nach Artikel 34	:	Blätter	☐	☐
3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
5. Begleitschreiben	: 1	Blätter	☐	☐
6. Sonstige *(einzeln aufführen)*	:	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form
7. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit einem Sequenzprotokoll
8. ☐ sonstige *(einzeln aufführen)*:

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

ppa. Dr. R. ROTHERMEL

I.V. Dietmar KRAUSE

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. *Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:*

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

3. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkte 4 und 5, unten, finden keine Anwendung.
   ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet.
4. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB von 19 Monaten ab Prioritätsdatum.
5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.
6. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist; Punkte 7 und 8, unten, finden keine Anwendung.
7. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist.
8. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
D-55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN
30. [illegible]
[illegible]

Eingang CD Patents
29. Nov. 2004
SB | gesehen | erledigt

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	25.11.2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1406	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/11887	25.10.2003	31.10.2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. **ERINNERUNG**

   Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

   Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

   Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

   Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

WO 13736-841-061-9 /May 31.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1406	**WEITERES VORGEHEN** siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11667	Internationales Anmeldedatum *(TagMonatJahr)* 25.10.2003	Prioritätsdatum *(TagMonatJahr)* 31.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D213/30		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

   ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Bescheids
   - II ☐ Priorität
   - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
   - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
   - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
   - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
05.05.2004	25.11.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter vanVoorsttotVoorst,M Tel. +49 89 2399-8280

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 2004)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11887

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17))*:

Beschreibung, Seiten

1-313 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-34 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

   ☐ die gesamte internationale Anmeldung,

   ☒ Ansprüche Nr. 21,22

   Begründung:

   ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 21,22 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:

   siehe Beiblatt

   ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:

   ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

   ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

   ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

   ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	4,5,7,11,14,16,17,21-30
	Nein:	Ansprüche	1-3,6,8-10,12,13,15,18-20,31-34
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	
	Nein:	Ansprüche	1-34
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-20,23-34
	Nein:	Ansprüche:	

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11887

AD PUNKT III:

1. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 21 und 22 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.
   Die Ansprüche 21 und 22 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

AD PUNKT V:

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

   D1: WO 99 02497 A (NOVARTIS A.-G., SWITZ.;NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.) 21. Januar 1999 (1999-01-21)
   D2: WO 02 04433 A (BAKTHAVATCHALAM RAJAGOPAL ;NEUROGEN CORP (US); HUTCHISON ALAN (US)) 17. Januar 2002 (2002-01-17)
   D3: WO 01 21577 A (ISHIHARA YUJI ;KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAAKI (JP); SHIMOMURA Y) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt
   D4: WO 01 82925 A (ISHIHARA YUJI ;SUZUKI NOBUHIRO (JP); TAKEKAWA SHIRO (JP); TAKEDA C) 8. November 2001 (2001-11-08) in der Anmeldung erwähnt
   D5: WO 2003 018579 A (MERCK FROSST CANADA & CO., CAN.) 6. März 2003 (2003-03-06)
   D6: WO 2003 014111 A (ASTRAZENECA AB, SWED.) 20. Februar 2003 (2003-02-20)

   Diesem Prüfungsbericht liegt die Annahme zugrunde, daß alle Ansprüche die Priorität des Anmeldetages des Prioritätsdokuments, das zur Zeit der IPEA nicht

zur Verfügung steht, genießen, sollte sich später herausstellen, daß dies nicht zutrifft, so könnten die oben zitierten Dokumente D5 und D6 für die Beurteilung von Neuheit relevant sein.

2. Es besteht eine neuheitsschädliche Überlappung zwischen den beanspruchten Verbindungen und den im Dokument D1 offenbarten Derivaten, insbesondere wird auf die neuheitsschädlichen Verbindungen auf den Seiten 21, 23-26 der Beschreibung und in Anspruch 9 hingewiesen.
Gegenüber den Dokumenten D2 bis D4 wird der vorliegende Anmeldungsgegenstand als eine neue Auswahl angesehen, wobei das neue technische Merkmal in der Alkynylgruppe zu sehen ist.
Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

3. Nächster Stand der Technik umfaßt die in der Dokumenten D2 bis D4 offenbarten Verbindungen, die ähnliche pharmakologische, d.h. MCH antagonistische Wirkungen, aufweisen.
Die zu lösende Aufgabe wird darin gesehen, weitere Verbindungen bereitzustellen, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.
Der Anmelder hat auf Seite 307 der Beschreibung diese Aktivität für zwei beanspruchte Verbindungen gezeigt, allerdings konnte der Fachmann angesichts des bekannten Standes der Technik, der die Möglichkeit der Alkynylgruppe offenbart, diese Wirkung erwarten.
Da die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verbindungen sich somit aus den in den Entgegenhaltungen offenbarten Strukturen in naheliegender Weise ergeben, sind zumindest gleichwertige Wirkungen zu erwarten.
Solange nicht der Gegenbeweis erbracht wird, daß eine derartige Kombination für die Lösung der gestellten Aufgabe als geeignet bekannter Strukturelemente mit einer erheblichen Verbesserung der für diese Lösung maßgeblichen Eigenschaft verbunden ist, ist davon auszugehen, daß die Verbindungen nur vorhersehbare Wirkungen aufweisen und daher naheliegend sind.
Die vorliegende Anmeldung erfüllt daher nicht die Erfordernisse des Artkels 33(3) PCT.

4. Hinsichtlich Artikels 33(4) PCT bestehen keine Einwände für die Ansprüche 1-20 und 23-34, siehe jedoch Punkt III.

Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la HCM y medicamentos que contienen estos compuestos

Son objeto de la presente invención nuevos compuestos de alquino, sus sales de tolerancia fisiológica y su uso como antagonistas de la HCM, así como su uso para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades causadas por la HCM o que están relacionadas en otra forma causal con la HCM. Otro objeto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para influir sobre el comportamiento alimentario y para reducir el peso corporal y/o para impedir un aumento del peso corporal de un mamífero. También son objeto de la presente invención composiciones y medicamentos, que contienen cada uno un compuesto de la invención, así como un procedimiento para su preparación.

Antecedentes de la invención

La ingestión de alimentos y su transformación en el cuerpo desempeñan un papel existencial en la vida de todos los seres vivos. Por ello, las alteraciones en la ingestión y transformación de alimentos por lo general producen trastornos y también enfermedades. La modificación de las costumbres de vida y alimentación, especialmente en los países industrializados, favoreció la obesidad en las últimas décadas. La obesidad genera automáticamente en los implicados una limitación de su movilidad y una disminución de su calidad de vida. Como agravante, la obesidad con frecuencia conlleva otras enfermedades, como por ejemplo diabetes, dislipidemia, elevada presión arterial, arterioesclerosis y enfermedades coronarias. Además, ya tan sólo el elevado peso corporal genera una mayor carga del aparato de sostén y motriz, lo que puede producir enfermedades y trastornos crónicos, como artritis u osteoartritis. Por lo tanto, la obesidad representa un grave problema de salud para la sociedad.

El concepto obesidad significa un exceso de tejido adiposo. En este contexto básicamente debe considerarse obesidad, cualquier mayor grado de adiposidad que genere un riesgo para la salud. Sin embargo, no es posible definir con exactitud quién es un individuo normal y quién sufre de obesidad, pero es probable que el riesgo de salud que implica la obesidad aumente en forma continua con mayor adiposidad. A fin de simplificar y en relación con la presente invención, se considera preferentemente que un individuo sufre de obesidad si presenta un índice de peso corporal (BMI = body mass index), definido como el peso corporal medido en kilogramos divido por la estatura (en metros) al cuadrado, superior a un valor de 25, especialmente superior a 30.

Actualmente no existe una forma de tratamiento convincente para la reducción efectiva del peso corporal, salvo la actividad física y el cambio de alimentación. Pero dado que la obesidad es un alto factor de riesgo en la generación de patologías graves e incluso con peligro de vida, es tanto más importante poner a disposición principios activos farmacéuticos para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad. Un principio propuesto últimamente es el uso terapéutico de antagonistas de la HCM (por ejemplo, WO 01/21577, WO 01/82925).

La hormona concentradora de melanina (*melanin–concentrating hormone*, MCH) es un neuropéptido cíclico compuesto por 19 aminoácidos. En mamíferos es sintetizada preferentemente en el hipotálamo y desde allí llega a otras zonas a través de las proyecciones de neuronas hipotalámicas. Su actividad biológica se transmite en el hombre a través de dos diferentes receptores acoplados con glucoproteína (GPCRs) de la familia de los GPCRs emparentados con la rodopsina, los receptores 1 y 2 de la HCM (HCM–1R, HCM–2R).

De los estudios de la función de la HCM en modelos animales resultan buenos indicios de la importancia del péptido en la regulación del equilibrio energético, es decir, la modificación de actividad metabólica y la ingestión de alimentos [1, 2]. A modo de ejemplo, luego de la aplicación intraventricular de HCM en ratas, aumenta la ingestión de alimentos en relación a animales de control. Paralelamente, las ratas transgénicas que producen mayor cantidad de HCM que los animales de control, presentan luego de administrársele una dieta rica en grasas un mayor aumento de peso que los animales con un nivel de HCM no modificado experimentalmente. También pudo determinarse que existe una correlación positiva entre las fases de mayor ansiedad por alimento y la cantidad de ARNm de HCM en el hipotálamo de ratas. Aunque los experimentos con HCM en ratones knock–out aclaran especialmente la función de la HCM. Una pérdida del neuropéptido produce animales delgados con menor cantidad de grasa, que ingieren notablemente menor cantidad de alimento que los animales de control.

Los efectos anoréxicos de la HCM se transmiten en roedores a través del HCM–1R acoplado con $G_{\alpha i}$ [3–6]. En contraposición al primate, al hurón y al perro, hasta el momento no se pudo probar la existencia de un segundo receptor. Luego de la pérdida del HCM–1R, los ratones knock–out poseen menor cantidad de grasa, un mayor desgaste de energía y, en contraposición a animales de control, no presentan aumento de peso con dieta rica en grasas. Otro indicio del significado del sistema HCM–HCM–1R en la regulación del equilibrio energético se obtiene de los

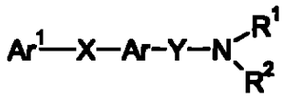
experimentos con un antagonista del receptor (SNAP–7941) [3]. En ensayos de larga duración, los animales tratados con el antagonista pierden peso notablemente.

Además de su efecto anoréxico, se logran otros efectos ansiolíticos y antidepresivos en ensayos de comportamiento con ratas [3] con el antagonista del HCM–1R SNAP–7941. Con ello se dispone de claros indicios de que el sistema HCM–HCM1R no sólo interviene en la regulación del equilibrio energético, sino también en la afectividad.

Bibliografía:

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

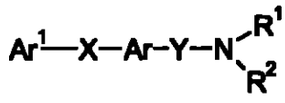
En la bibliografía de patentes se proponen determinados amino compuestos como antagonistas de la HCM. Así, en la WO 01/21577 (Takeda) se describen compuestos de fórmula



en la cual Ar^1 significa un grupo cíclico, X un espaciador, Y un enlace o un espaciador, Ar un anillo aromático, que puede estar condensado con un anillo no aromático, R^1 y R^2 significan, de modo independiente entre sí, H o un grupo hidrocarbonado, en donde R^1 y R^2 juntamente con un átomo de N adyacente, pueden formar un heteroanillo que contenga N y R^2 con Ar también pueden formar un anillo espirocíclico, R juntamente

con el átomo de N e Y pueden formar un heteroanillo que contenga N, como antagonistas de la HCM para el tratamiento de la obesidad, y similares.

Además en la WO 01/82925 (Takeda) también se describen compuestos de fórmula



en la cual Ar^1 significa un grupo cíclico, X e Y grupos espaciadores, Ar un anillo aromático policíclico condensado opcionalmente sustituido, R^1 y R^2 significan, de modo independiente entre sí, H o un grupo hidrocarbonado, en donde R^1 y R^2 juntamente con un átomo de N adyacente, pueden formar un heteroanillo que contenga N y R^2 juntamente con el átomo de N adyacente e Y pueden formar un heteroanillo que contenga N, como antagonistas de la HCM para el tratamiento de la obesidad, y similares.

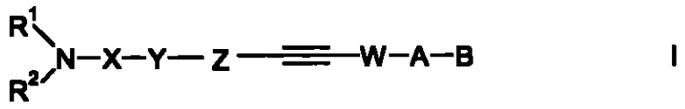
Función de la invención

La presente invención se basa en el objeto de indicar nuevos compuestos de alquino, especialmente aquellos que posean una actividad como antagonistas de la HCM. Además es objeto de la presente invención, poner a disposición nuevos compuestos de alquino, que permitan influir sobre el comportamiento de la ingestión de alimentos en mamíferos y lograr especialmente en mamíferos una reducción del peso corporal y/o evitar un aumento del peso corporal.

Es un objeto ulterior de la presente invención proveer nuevos medicamentos apropiados para la profilaxis y/o tratamiento de síntomas y/o enfermedades causadas por la HCM o que presentan otra relación causal con la HCM. Esta invención tiene como objeto especial poner a disposición medicamentos para el tratamiento de trastornos metabólicos, como la obesidad y/o la diabetes, así como de enfermedades y/o trastornos relacionados con la obesidad y la diabetes. Otros objetos de la presente invención se refieren a la indicación de usos ventajosos de los compuestos de la invención. Asimismo es objeto de esta invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de los compuestos de alquino conforme a la invención. Para el especialista resultan otros objetos de la presente invención directamente de las explicaciones anteriores y siguientes.

Objeto de la invención

Un primer objeto de la presente invención son los compuestos de alquino de fórmula general I



I

en la cual

R^1, R^2 son, en forma independiente entre sí, H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con el radical R^{11}, donde un grupo $-CH_2-$ puede estar sustituido en la posición 3 ó 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros por –O–, –S– o $-NR^{13}-$, o un radical fenilo o piridinilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con el radical R^{12} y/o monosustituido con nitro, o

R^1 y R^2 forman un puente alquileno C_{2-8}, donde

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –CH=N– o –CH=CH– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –SO–, $-(SO_2)-$, $-C=N-R^{15}$, $-C=N-O-R^{15}$, –CO–, $-C(=CH_2)-$ o $-NR^{13}-$ de modo tal que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

donde en el puente alquileno definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14}, y

donde el puente alquileno definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo– o heterocíclicos iguales o diferentes de modo tal que la unión entre el puente alquileno y el grupo Cy se realice

– a través de un enlace simple o doble,

– a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,

– a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados o

– a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,

X es un enlace simple o un puente alquileno C_{1-6}, en el cual

– un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por –CH=CH– o –C≡C– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –(SO)–, $-(SO_2)-$, –CO– o $-NR^4-$ de

modo tal que dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X formando un grupo heterocíclico, donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2, incluyendo el átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y

donde dos átomos de C o un átomo de C y de N del puente alquileno pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileno C_{1-4} adicional, y

donde un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

W, Z son, en forma independiente entre sí, un enlace simple o un puente alquileno C_{1-4},

donde en el grupo W y/o Z un grupo $-CH_2-$ no adyacente al grupo –C≡C– puede estar reemplazado por –O– o $-NR^5-$, y

donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

donde en el puente alquileno y/o en el puente alquileno adicional un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C en forma independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} iguales o diferentes, donde dos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico, e

Y tiene uno de los significados indicados para Cy,

donde R^1 puede estar unido con Y incluyendo el grupo X y el átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico condensado en Y, y/o

donde X puede estar unido con Y, formando un grupo carbo– o heterocíclico condensado en Y, y

A tiene uno de los significados indicados para Cy y

B tiene uno de los significados indicados para Cy o alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquenilo C_{1-3} o cicloalquil C_{3-7}–alquinilo C_{1-3}, donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con halógeno y/o monosustituidos con hidroxi o ciano y/o grupos cíclicos pueden estar mono o polisustituidos con R^{20},

Cy es un grupo carbo– o heterocíclico seleccionado de uno de los siguientes significados:
– un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros,
– un grupo carbocíclico insaturado de 4 a 7 miembros,
– un grupo fenilo,
– un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o insaturado de 5 a 7 miembros con un átomo de N, O o S como heteroátomo,
– un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 7 miembros con dos o varios átomos de N o con uno o dos átomos de N y un átomo de O o de S como heteroátomos,
– un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre N, O y/o S,
donde los grupos de 4, 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad pueden estar unidos a través de dos átomos de C comunes adyacentes en forma condensada con un anillo fenilo o piridina, y
donde en los grupos de 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad uno o dos grupos $–CH_2–$ no adyacentes pueden estar reemplazados, en forma independiente entre sí, por un grupo –CO–, $–C(=CH_2)–$, –(SO)– o $–(SO_2)–$, y
donde los grupos saturados de 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad también pueden estar presentes como sistemas de anillos en puente con un puente imino, (alquil C_{1-4})–imino, metileno, (alquil C_{1-4})–metileno o di–(alquil C_{1-4})–metileno, y
donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro y/o uno o varios grupos NH con R^{21},

R^4, R^5 tienen, en forma independiente entre sí, uno de los significados indicados para R^{17},

R^{10} es hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}–amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, amino–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{1-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{1-3}, amino–alcoxi C_{2-3}, alquil C_{1-4}–amino–alcoxi C_{2-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alcoxi C_{2-3}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alcoxi C_{2-3}, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}–aminocarbonilo, di–(alquil C_{1-4})–aminocarbonilo, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–carbonilo,

R^{11} es alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{15}–O–, R^{15}–O–CO–, R^{15}–CO–O–, $R^{16}R^{17}N$–, $R^{16}R^{19}N$–CO– o Cy–,

R^{12} tiene uno de los significados indicados para R^{20},

R^{13} tiene uno de los significados indicados para R^{17}, excepto carboxi,

R^{14} es halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{15}–O–, R^{15}–O–CO–, R^{15}–CO–, R^{15}–CO–O–, $R^{16}R^{17}N$–, $R^{16}R^{19}N$–CO–, R^{15}–O–alquilo C_{1-3}, R^{15}–O–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–O–CO–NH–, R^{15}–SO_2–NH–, R^{15}–O–CO–NH–alquilo C_{1-3}, R^{15}–SO_2–NH–alquilo C_{1-3}, R^{15}–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–CO–O–alquilo C_{1-3}, $R^{16}R^{17}N$–alquilo C_{1-3}, $R^{16}R^{19}N$–CO–alquilo C_{1-3} o Cy–alquilo C_{1-3},

R^{15} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, piridinilo o piridinil–alquilo C_{1-3},

R^{16} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7}, cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, ω–hidroxi–alquilo C_{2-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{2-3}, amino–alquilo C_{2-6}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{2-6}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-6} o ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{2-6},

R^{17} tiene uno de los significados indicados para R^{16} o fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, piridinilo, dioxolan–2–ilo, –CHO, alquilcarbonilo C_{1-4}, carboxi, hidroxicarbonil–alquilo C_{1-3}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonil C_{1-4}–alquilo C_{1-3}, alquilcarbonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3}, N–(alquilcarbonil C_{1-4})–N–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-3}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3} o N–(alquilsulfonil C_{1-4})–N(–alquil C_{1-4})–amino–C_{2-3}–alquilo

R^{18}, R^{19} son, en forma independiente entre sí, H o alquilo C_{1-6}.

411
410

R^{20} es halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, hidroxi–alquilo C_{1-3}, R^{22}–alquilo C_{1-3} o uno de los significados indicados para R^{22},

R^{21} es alquilo C_{1-4}, ω–hidroxi–alquilo C_{2-6}, ω–alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{2-6}, ω–alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{2-6}, ω–di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-6}, ω–ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{2-6}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–carbonilo, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-4}, fenilcarbonilo o fenil–C_{1-3}–alquil–carbonilo,

R^{22} es piridinilo, fenilo, fenil–alcoxi C_{1-3}, OHC–, HO–N=HC–, alcoxi C_{1-4}–N=HC–, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–aminocarbonilo, ciclo–alquil C_{3-6}–amino–carbonilo, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–carbonilo, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquil C_{2-4}–aminocarbonilo, alquil C_{1-4}–sulfonilo, alquil C_{1-4}–sulfinilo, alquil C_{1-4}–sulfonilamino, amino, alquilamino C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–amino, alquil C_{1-4}–carbonil–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, fenil–alquilamino C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–fenil–alquilamino C_{1-3}, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilo, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetilamino, hidroxi–alquilaminocarbonilo C_{2-3}, (4–morfolinil)carbonilo, (1–pirrolidinil)–carbonilo, (1–piperidinil)carbonilo, (hexahidro–1–azepinil)carbonilo, (4–metil–1–piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,

donde en los grupos y radicales mencionados con anterioridad, en especial en A, B, W, X, Y, Z, R^1 a R^5 y R^{10} a R^{22}, uno o varios átomos de C pueden estar adicionalmente mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar adicionalmente monosustituidos con Cl o Br y/o uno o varios anillo fenilo, en forma independiente entre sí, pueden presentar adicionalmente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}–, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-3}, di–(alquil C_{1-3})–amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino–alquilo C_{1-3}, alquilamino C_{1-3}–alquilo C_{1-3} y di–(alquil C_{1-3})–amino–alquilo C_{1-3} y/o pueden estar monosustituidos con nitro, y

el átomo de H de un grupo carboxi existente o un átomo de H unido a un átomo de N puede estar reemplazado por un radical escindible *in vivo*,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

También son objeto de la invención los correspondientes compuestos en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros o racematos, en forma de tautómeros y en la forma de bases libres o las correspondientes sales de adición con ácidos de tolerancia farmacológica. Asimismo están comprendidos por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, inclusive sus sales, en las cuales están intercambiados uno o varios átomos de hidrógeno por deuterio.

También son objeto de la presente invención las sales de tolerancia fisiológica de los compuestos de alquino de la invención descritos con anterioridad y a continuación.

Asimismo son objeto de esta invención las composiciones que contienen al menos un compuesto de amida de ácido carboxílico de la invención y/o una sal de la invención, además de opcionalmente uno o varios excipientes de tolerancia fisiológica.

También son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención además de opcionalmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

También es objeto de la presente invención el uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para influir sobre el comportamiento alimentario de un mamífero.

También es un objeto de esta invención el uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para reducir el peso corporal y/o para impedir un aumento del peso corporal de un mamífero.

También es un objeto de esta invención el uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para preparar un medicamento con actividad antagonista del receptor de HCM.

Más allá de ello, es un objeto de esta invención el uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para preparar un medicamento, el cual es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades ocasionadas por la HCM o que están relacionadas causalmente con la HCM.

Otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para preparar un medicamento que

es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos y/o alimentarios, sobre todo de obesidad, bulimia, bulimia nerviosa, caquexia, anorexia, anorexia nerviosa e hiperfagia.

También es objeto de la presente invención el uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que acompañan la obesidad, sobre todo de diabetes, especialmente de la diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, incluyendo retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, tolerancia patológica a la glucosa, encefalorragia, insuficiencia cardíaca, enfermedades cardiocirculatorias, sobre todo arterioesclerosis e hipertensión, artritis y gonitis.

Más allá de ello, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de la hiperlipidemia, celulitis, acumulación de grasa, mastocitosis maligna, mastocitosis sistémica, trastornos emocionales, trastornos afectivos, depresiones, estados de angustia, trastornos del sueño, trastornos reproductivos, trastornos sexuales, trastornos de la memoria, epilepsia, formas de demencia y trastornos hormonales.

Además, es objeto de la presente invención el uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos miccionales como, por ejemplo, incontinencia urinaria, vejiga urinaria hiperactiva, deseos de orinar, nicturia y enuresis.

Más allá de ello, un objeto de la invención se refiere a procedimientos de preparación de un medicamento de la invención, caracterizados porque por una vía no química se elabora al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

Otro objeto de esta invención es un medicamento que contiene un primer ingrediente activo, que se selecciona entre los compuestos de alquino de la invención y/o las correspondientes sales, así como un segundo ingrediente activo, que se selecciona del grupo compuesto por ingredientes activos para el tratamiento de la diabetes, ingredientes activos para el tratamiento de complicaciones diabéticas, ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, con preferencia diferentes de los antagonistas de HCM, ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión, ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo

arterioesclerosis, ingredientes activos para el tratamiento de la artritis, ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia e ingredientes activos para el tratamiento de depresiones, además de opcionalmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

Además, un objeto de esta invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula A.5

$R^1R^2N–X–Y–C\equiv C–W–A–B$ (A.5)

donde en las fórmulas A.1, A.2, A.3, A.4 y A.5 R^1, R^2, X, Y, W, A y B tienen uno de los significados indicados antes y después e Y significa arilo o heteroarilo,

donde un compuesto halogenado de fórmula A.1

HO–X–Y–Hal (A.1)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula A.2

H–C≡C–W–A–B (A.2)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado, y

el compuesto obtenido de fórmula A.3

HO–X–Y–C≡C–W–A–B (A.3)

se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo (MsCl) para formar el derivado de metansulfonato A.4,

MsO–X–Y–C≡C–W–A–B (A.4)

que se sigue convirtiendo con una amina de fórmula $H–NR^1R^2$ en el producto final A.5.

Otro objeto de esta invención es un procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula B.5

$R^1R^2N–X–Y–Z–C\equiv C–A–B$ (B.5)

donde en las fórmulas B.1, B.2, B.3, B.4 y B.5 R^1, R^2, X, Y, Z, A y B tienen uno de los significados indicados antes y después y A significa especialmente arilo o heteroarilo,

donde un compuesto halogenado de fórmula B.1

Hal–A–B (B.1)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula B.2

HO–X–Y–Z–C≡C–H (B.2)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado, y

el compuesto obtenido de fórmula B.3

HO–X–Y–Z–C≡C–A–B (B.3)

se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo (MsCl) para formar el derivado de metansulfonato B.4,

MsO–X–Y–Z–C≡C–A–B (B.4)

que se sigue convirtiendo con una amina de fórmula H–NR^1R^2 en el producto final B.5.

Además, un objeto de esta invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula C.3

R^1R^2N–X–Y–C≡C–W–A–B (C.3)

donde en las fórmulas C.1, C.2 y C.3 R^1, R^2, X, Y, W, A y B tienen uno de los significados indicados antes y después e Y significa arilo o heteroarilo,

donde un compuesto halogenado de fórmula C.1

R^1R^2N–X–Y–Hal (C.1)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se sigue haciendo reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula C.2

H–C≡C–W–A–B (C.2)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado para dar el producto final C.3.

Otro objeto de esta invención es un procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula D.3

R^1R^2N–X–Y–Z–C≡C–A–B (D.3)

donde en las fórmulas D.1, D.2 y D.3 R^1, R^2, X, Y, Z, A y B tienen uno de los significados indicados antes y después y A significa especialmente arilo o heteroarilo,

donde un compuesto halogenado de fórmula D.2

Hal–A–B (D.2)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula D.1

R^1R^2N–X–Y–Z–C≡C–H (D.1)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado para formar el producto final D.3.

Descripción detallada de la invención

Siempre que no se indique otra cosa, los grupos, radicales y sustituyentes, en especial A, B, W, X, Y, Z, R^1 a R^5 y R^{10} a R^{22}, tienen los significados indicados antes y después.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, los grupos R^1, R^2, X, W, Z, B, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{20}, R^{22} tienen los siguientes significados:

R^1, R^2 son, en forma independiente entre sí, H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con el radical R^{11} o un radical fenilo opcionalmente mono o polisustituido con el radical R^{12} y/o monosustituido con nitro, o

R^1 y R^2 forman un puente alquileno C_{2-8}, en donde

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –CH=N– o –CH=CH– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –CO–, $-C(=CH_2)-$ o $-NR^{13}-$ de modo tal que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

donde en el puente alquileno definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14}, y

donde el puente alquileno definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo– o heterocíclicos iguales o diferentes de modo tal que la unión entre el puente alquileno y el grupo Cy se realice

– a través de un enlace simple o doble,

– a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,

– a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados o

– a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,

X es un enlace simple o un puente alquileno C_{1-6}, en el qcual

– un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por –CH=CH– o –C≡C– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –(SO)–, $-(SO_2)-$, –CO– o $-NR^4-$ de modo tal que dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X formando un grupo heterocíclico, y

donde dos átomos de C o un átomo de C y de N del puente alquileno pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileno C_{1-4} adicional, y

donde un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} iguales o diferentes, y

W, Z son, en forma independiente entre sí, un enlace simple o un puente alquileno C_{1-4},

donde en el grupo W y/o Z un grupo $-CH_2-$ no adyacente al grupo $-C\equiv C-$ puede estar reemplazado por –O– o $-NR^6-$, y

donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

donde en el puente alquileno y/o en el puente alquileno adicional un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos, en forma independiente entre sí, con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} iguales o diferentes, y

B tiene uno de los significados indicados para Cy o

alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alquinilo C_{1-8}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquenilo C_{1-3} o cicloalquil C_{3-7}–alquinilo C_{1-3}, donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con flúor y grupos cíclicos pueden estar mono o polisustituidos con R^{20},

R^{10} es hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3}, amino, alquil C_{1-4}–amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, amino–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{1-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3}, ciclo–alquilenimino C_{3-5}–alquilo C_{1-3}, amino–alcoxi C_{2-3}, alquil C_{1-4}–amino–alcoxi C_{2-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–C_{2-3}–alcoxi o ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alcoxi C_{2-3},

R^{13} tiene uno de los significados indicados para R^{17},

R^{14} es halógeno, alquilo C_{1-6}, R^{15}–O–, R^{15}–O–CO–, R^{15}–CO–, R^{15}–CO–O–, $R^{16}R^{17}N$–, $R^{18}R^{19}N$–CO–, R^{15}–O–alquilo C_{1-3}, R^{15}–O–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–CO–O–alquilo C_{1-3}, $R^{16}R^{17}N$–alquilo C_{1-3}, $R^{18}R^{19}N$–CO–alquilo C_{1-3} o Cy–alquilo C_{1-3}.

R^{16} H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo o fenil–alquilo C_{1-3},

R^{17} tiene uno de los significados indicados para R^{16} o es fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, alquilcarbonilo C_{1-4}, hidroxicarbonil–alquilo C_{1-3}, alquilcarbonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3}, N–(alquilcarbonil C_{1-4})–N–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-3}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3} o N–(alquilsulfonil C_{1-4})–N(–alquil C_{1-4})–amino–C_{2-3}–alquilo

R^{20} es halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, hidroxi–alquilo C_{1-3}, R^{22}–alquilo C_{1-3} o tiene uno de los significados indicados para R^{22},

R^{22} es fenilo, fenil–alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–aminocarbonilo, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–carbonilo, alquil C_{1-4}–sulfonilo, alquil C_{1-4}–sulfinilo, alquil C_{1-4}–sulfonilamino, amino, alquilamino C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, fenil–alquilamino C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–fenil–alquilamino C_{1-3}, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilo, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetilamino, hidroxialquilaminocarbonilo, (4–morfolinil)carbonilo, (1–pirrolidinil)carbonilo, (1–piperidinil)carbonilo, (hexahidro–1–azepinil)carbonilo, (4–metil–1–piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,

donde R^4, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19} y Cy presentan el significado indicado con anterioridad.

Si R^1 y R^2 no están unidos entre sí a través de un puente alquileno, entonces R^1 y R^2 significan, en forma independiente entre sí, preferentemente un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con el radical R^{11}, donde un grupo $-CH_2$ en la posición 3 ó 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros puede estar reemplazado por –O–, –S– o –NH–, –N(alquilo C_{1-4})– o –N(CO–O–alquilo C_{1-4})–, o un radical fenilo o piridinilo opcionalmente puede estar mono o polisustituido con el radical R^{12} y/o monosustituido con nitro, y donde uno de los radicales R^1 y R^2 también puede significar H.

Con preferencia, los radicales R^1, R^2 significan, en forma independiente entre sí, H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, ω–hidroxi–alquilo C_{2-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-4}–carbonil–alquilo C_{1-4}, carboxil–alquilo C_{1-4},

amino–alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{2-4}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-4}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{2-4}, pirrolidin–3–ilo, N–(alquil C_{1-4})–pirrolidinilo, pirrolidinil–alquilo C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–pirrolidinil–alquilo C_{1-3}, piperidinilo, N–(alquil C_{1-4})–piperidinilo, piperidinil–alquilo C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–piperidinil–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, piridilo o piridil–alquilo C_{1-3}, donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br, y donde el radical fenilo o piridilo puede estar mono o polisustituido con el radical R^{12} antes definido y/o puede estar monosustituido con nitro. Los sustituyentes preferidos de los radicales fenilo o piridilo antes mencionado se seleccionan del grupo F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-3}, di–(alquil C_{1-3})–amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino–alquilo C_{1-3}, alquilamino C_{1-3}–alquilo C_{1-3} y di–(alquil C_{1-3})–amino–alquilo C_{1-3}, donde un radical fenilo también puede estar monosustituido con nitro.

Con especial preferencia, al menos uno de los radicales R^1, R^2, con preferencia muy especial, ambos radicales presentan un significado diferente de H.

Si R^1 y R^2 forman un puente alquileno, se trata preferentemente en este caso de un puente alquileno C_{3-7}, en donde

– un grupo $–CH_2–$ no adyacente al átomo de N del grupo R^1R^2N puede estar reemplazado por –CH=N– o –CH=CH– y/o

– un grupo–CH_2, que con preferencia no es adyacente al átomo de N del grupo R^1R^2N, puede estar reemplazado por –O–, –S–, $–C(=N–R^{15})–$, –CO–, $–C(=CH_2)–$ o $–NR^{13}–$ de modo tal que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

donde en el puente alquileno definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14}, y

donde el puente alquileno definido con anterioridad puede estar sustituido con un grupo Cy carbo– o heterocíclico de modo tal que la unión entre el puente alquileno y el grupo Cy se realice

– a través de un enlace simple,

– a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,

– a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados o

– a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente.

Por otra parte, R^1 y R^2 forman preferentemente un puente alquileno de modo tal que R^1R^2N– sea un grupo seleccionado entre azetidina, pirrolidina, piperidina, azepan, 2,5–dihidro–1H–pirrol, 1,2,3,6–tetrahidro–piridina, 2,3,4,7–tetrahidro–1H–azepina, 2,3,6,7–tetrahidro–1H–azepina, piperazina, donde la función imina libre esté sustituida con R^{13}, piperidin–4–ona, piperidin–4–on–oxima, piperidin–4–on–O–alquil C_{1-4}–oxima, morfolina y tiomorfolina, donde según la definición general de R^1 y R^2 uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14}, y/o los grupos antes mencionados en una forma indicada según la definición general de R^1 y R^2 pueden estar sustituidos con uno o dos grupos Cy carbo– o heterocíclicos iguales o diferentes. En este caso, los grupos Cy de especial preferencia son cicloalquilo C_{3-7}, aza–C_{4-7}–cicloalquilo, en especial ciclo–alquilenimino C_{3-6}, así como 1–alquil C_{1-4}–aza–C_{4-7}–cicloalquilo.

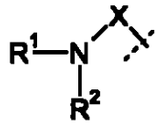
El puente de alquileno C_{2-6} formado por R^1 y R^2, en el cual los grupos $-CH_2-$ pueden estar reemplazados tal como se indicó, puede estar sustituido –tal como se describió– con uno o dos grupos Cy carbo– o heterocíclicos iguales o diferentes.

Para el caso de que el puente alquileno esté unido con un grupo Cy a través de un enlace simple, Cy se selecciona preferentemente del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, 1H–imidazol, tienilo y fenilo.

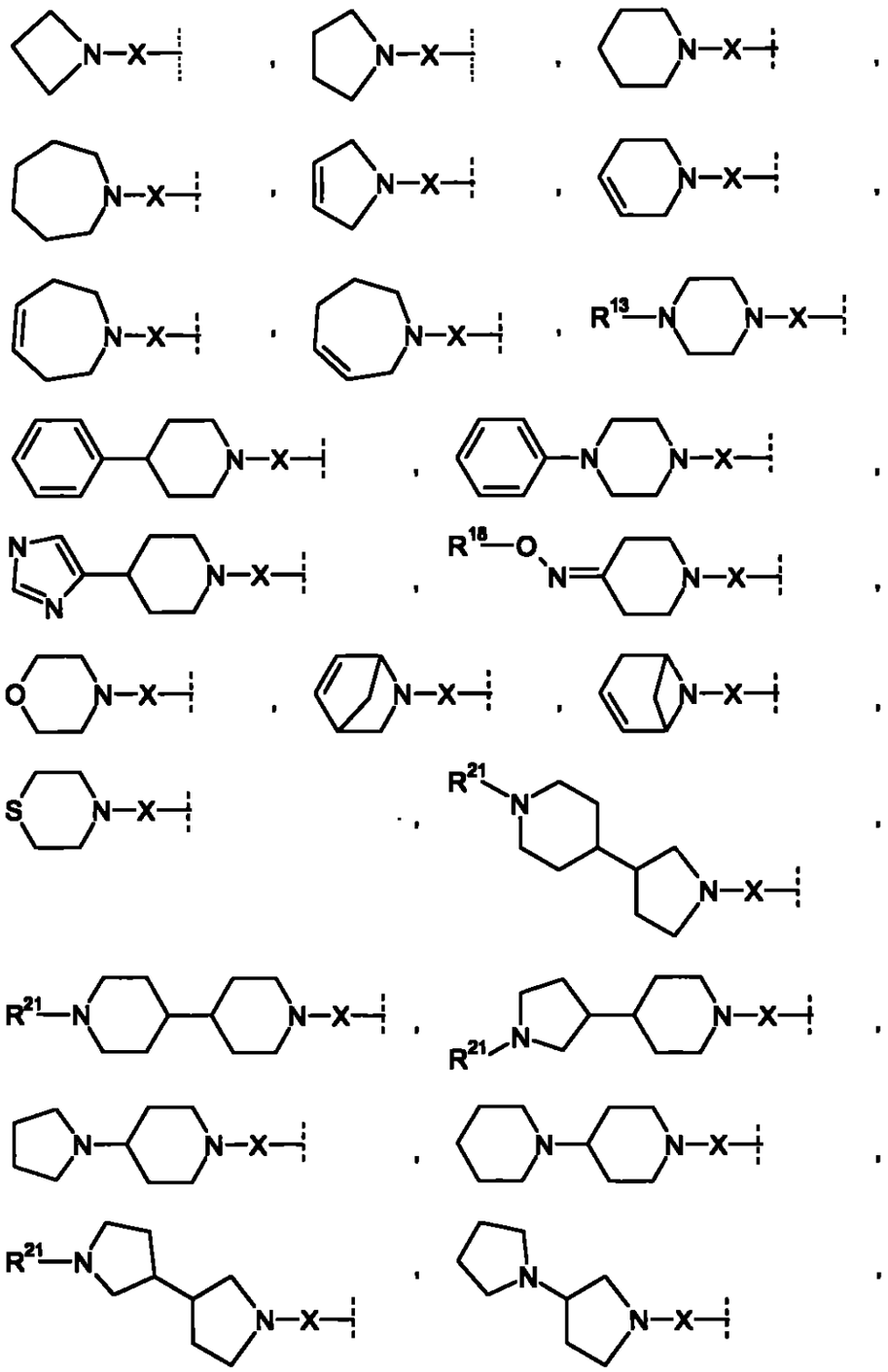
Para el caso de que el puente alquileno esté unido con un grupo Cy a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos, Cy se selecciona preferentemente del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7}, aza–C_{4-5}–cicloalquilo, oxa–C_{4-5}–cicloalquilo, 2,3–dihidro–1H–quinazolin–4–ona.

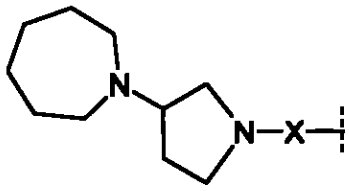
Para el caso de que el puente alquileno esté unido con un grupo Cy a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados, Cy se selecciona preferentemente del grupo compuesto por C_{4-7}–cicloalquilo, fenilo, tienilo.

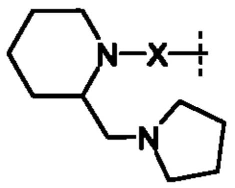
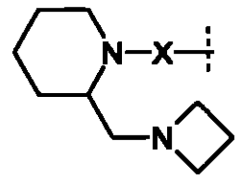
Para el caso de que el puente alquileno esté unido con un grupo Cy a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente, Cy es con preferencia C_{4-5}–cicloalquilo o aza–C_{4-5}–cicloalquilo.

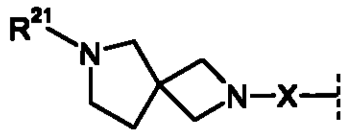
Con especial preferencia, el grupo 

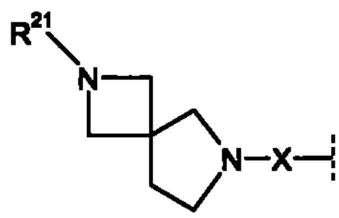
posee un significado de acuerdo con una de las siguientes subfórmulas

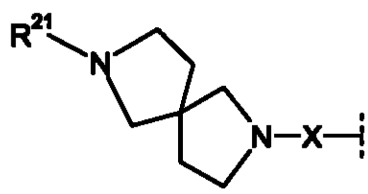
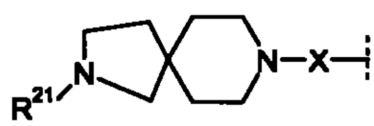


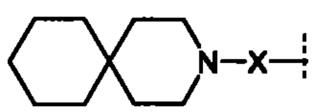
 ,

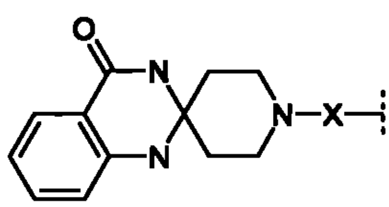
 ,  ,

 , ,

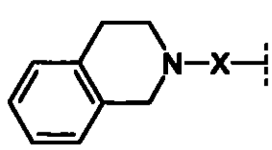
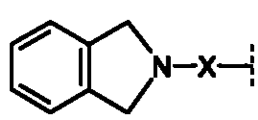
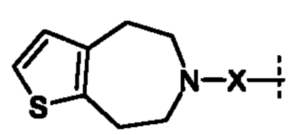
 ,  ,,

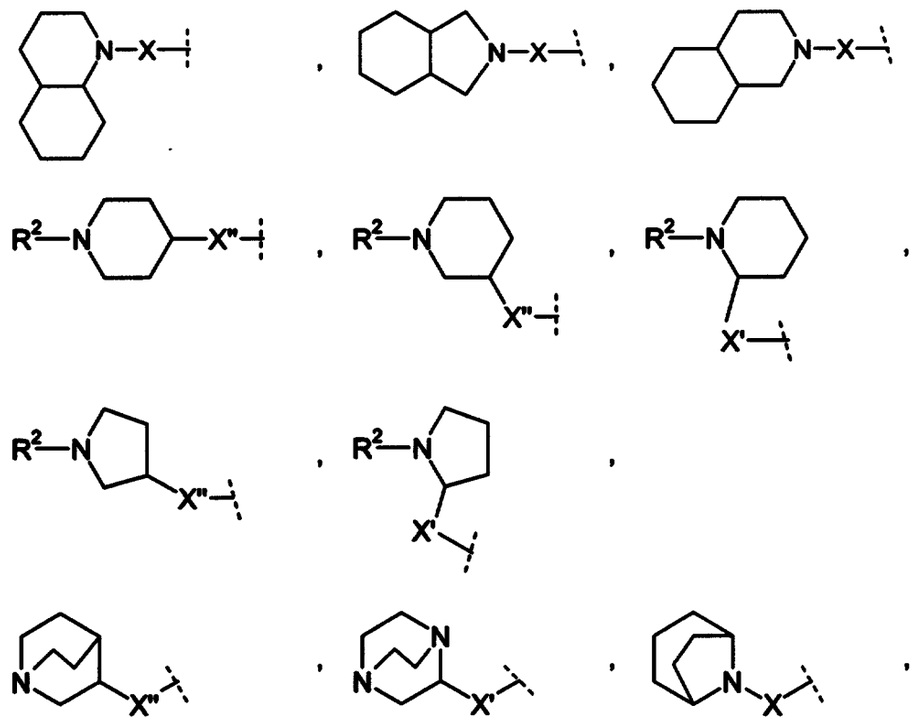
 ,  ,

 ,  ,

 ,

.

 ,  ,  ,



donde uno o varios átomos de H del heterociclo formado por el grupo R^1R^2N pueden estar reemplazados por R^{14} y el anillo unido con el heterociclo formado por el grupo R^1R^2N puede estar mono o polisustituido en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un anillo fenilo, también puede estar adicionalmente monosustituido con nitro

y

X', X" son, en forma independiente entre sí, un enlace simple o alquileno C_{1-3} y para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X' o X", también son $-C_{1-3}$-alquilen-O-, $-C_{1-3}$-alquilen-NH- o $-C_{1-3}$-alquilen-N(alquil C_{1-3})-, y

X" también es, adicionalmente, -O-alquileno C_{1-3}, -NH-alquileno C_{1-3} o -N(alquil C_{1-3})-alquileno C_{1-3} y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X", también es-NH-, -N(alquil C_{1-3})- u -O-,

donde en los significados mencionados con anterioridad para X', X" un átomo de C puede estar sustituido con R^{10}, preferentemente con un radical hidroxi, ω-hidroxi-alquilo C_{1-3}, ω-(alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4}, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7},

cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

donde en X', X", en forma independiente entre sí, uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

donde R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{20}, R^{21} y X tienen los significados indicados antes y después.

En los significados preferidos y muy preferidos indicados con anterioridad de R^1R^2N se prefieren las siguientes definiciones del sustituyente R^{14}: alquilo C_{1-4}, C_{2-4}–alquenilo, C_{2-4}–alquinilo, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–carbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, hidroxi–carbonil–alquilo C_{1-3}, alcoxicarbonil C_{1-4}–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino–alquilo C_{1-3}, amino, alquil C_{1-4}–amino, C_{3-7}–cicloalquil–amino, N–(C_{3-7}–cicloalquil)–N–(alquil C_{1-4})–amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, amino–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{1-3}, C_{3-7}–cicloalquil–amino–alquilo C_{1-3}, N–(C_{3-7}–cicloalquil)–N–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}–amino–carbonilo, C_{3-7}–cicloalquil–amino–carbonilo, N–(C_{3-7}–cicloalquil)–N–(alquil C_{1-4})–amino–carbonilo, di–(alquil C_{1-4})–amino–carbonilo, piridinil–oxi, piridinil–amino, piridinil–C_{1-3}–alquil–amino.

Los significados con preferencia muy especial del sustituyente R^{14} son alquilo C_{1-4}, hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, C_{1-4}–alcoxi y ω–(alcoxi C_{1-4})–C_{1-3}–alquilo.

Con preferencia, X es un enlace simple o un puente alquileno C_{1-4}, en el cual

– un grupo $–CH_2–$ puede estar reemplazado por –CH=CH– o –C≡C– y/o

– un grupo $–CH_2–$ puede estar reemplazado por –O–, –S–, –CO– o $–NR^4–$ de modo tal que dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X formando un grupo heterocíclico, donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2, incluyendo el átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y

donde dos átomos de C o un átomo de C y de N del puente alquileno pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileno C_{1-4} adicional, y

donde un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes

seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, en especial un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Si en el grupo X un grupo $-CH_2-$ del puente de alquileno está reemplazado de acuerdo con la invención, este grupo $-CH_2-$ preferentemente no está unido en forma directa con un heteroátomo, un enlace doble o un enlace triple.

Con preferencia, el puente alquileno X, X' o X" no presenta o presenta un máximo de un grupo imino. La posición del grupo imino dentro del puente alquileno X, X' o X" se selecciona preferentemente de modo tal que junto con el grupo amino NR^1R^2 u otro grupo amino adyacente, no se forma una función aminal o dos átomos de N no son adyacentes entre sí.

Con preferencia, X es un enlace simple o alquileno C_{1-4} y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también es $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, alquilenoxi C_{2-4}, alquilen C_{2-4}–NR^4–, alquilen C_{2-4}–NR^4–alquilen C_{2-4}–O–, 1,2– o 1,3–pirrolidinileno o 1,2–, 1,3– o 1,4–piperidinileno, donde la unión del grupo pirrolidinileno y piperidinileno a Y se realiza a través de un grupo imino,

donde el puente X puede estar sustituido con R^1 incluyendo del átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico, y donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2, incluyendo el átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y

donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

donde R^1, R^4 y R^{10} se están definidos como anteriormente o con posterioridad.

Con especial preferencia, X es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también es

$-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ o 1,3–pirrolidinileno, donde el grupo pirrolidinileno está unido a través del grupo imino con Y, y

donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X formando un grupo heterocíclico, y donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2, incluyendo el átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y

donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R^{10}, preferentemente un radical hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4}, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br.

Si en el grupo X, X' o X" uno o varios átomos de C están sustituidos con un radical hidroxi y/o alcoxi C_{1-4}, el átomo de C sustituido no es directamente adyacente a otro heteroátomo.

Si en X, X' o X" está sustituido un átomo de C, los sustituyentes de preferencia se seleccionan del grupo de los radicales alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-4}. Además, en X, X' o X" un átomo de C puede estar disustituido y/o uno o dos átomos de C pueden estar mono o disustituidos, donde los sustituyentes preferidos están seleccionados del grupo alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}–, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, y dos sustituyentes de alquilo C_{1-4} y/o alquenilo C_{2-4} también pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico saturado o monoinsaturado.

Los sustituyentes de preferencia muy particular de uno o dos átomos de C X, X' o X" se seleccionan de metilo, etilo, n–propilo, i–propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, donde dos sustituyentes de alquilo en un átomo de C también pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico.

Si X es un puente alquileno, el grupo $-CH_2-$ adyacente preferentemente al grupo R^1R^2N- no está reemplazado por –O–, –S–, –(SO)–, –(SO_2)–, –CO– o $-NR^4-$.

Con preferencia muy especial, X es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también es

$-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(CH_3)-CH_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH(CH_3)-CH_2-NH-$ o $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$. Para el caso de que R^1 y/o R^2 presentes una función amino, que también puede estar sustituida, un significado de especial preferencia de X también es un enlace simple.

De acuerdo con una primera forma de realización preferida de la invención, Z es un enlace simple.

En una segunda forma de realización preferida de la invención, Z es un puente alquileno C_{1-4}, que puede estar sustituido y/o en donde un grupo $-CH_2$ puede estar reemplazado tal como se indicó.

Los significados preferidos de los grupos W y/o Z, en especial del grupo Z, son, en forma independiente entre sí, un enlace simple o un puente seleccionado del grupo $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, ciclopropileno, $-CH_2-CH(R^{10})-$ y $-CH(R^{10})-CH_2-$. Los significados adicionales de particular preferencia del grupo W también son $-CH_2-O-$ o $-CH_2-NR^4-$. Los significados adicionales de particular preferencia del grupo Z también son $-O-CH_2-$ o $-NR^4-CH_2-$.

De acuerdo con una forma de realización de preferencia de la invención, W es un enlace simple.

Con preferencia, W y/o Z significan, en forma independiente entre sí, un enlace simple, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, 1,1-ciclopropileno o 1,2-ciclopropileno.

W también puede significar, adicionalmente, $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^4-$ o $-CH_2-CH_2-NR^4-$.

A través de los significados mencionados con anterioridad, Z también puede significar con preferencia, adicionalmente, $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-NR^4-CH_2-$ o $-NR^4-CH_2-CH_2-$.

En los significados mencionados con anterioridad de los grupos W y Z, un átomo de C puede estar sustituido con R^{10}, preferentemente con un radical hidroxi, ω-hidroxi-alquilo C_{1-3}, ω-(alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4}, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos en forma independiente entre sí, con uno o dos radicales alquilo C_{1-4} iguales o diferentes, donde dos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un grupo carbocíclico, en especial un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Por otra parte, uno o varios átomos de C en los grupos W y Z

pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br.

Para el caso de que el puente X presente un grupo carbonilo, W y Z no contienen preferentemente un puente –O–.

R^4 posee en las definiciones de los grupos W y/o Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente –H, metilo, etilo, propilo o iso–propilo.

R^{10} posee en las definiciones de los grupos W y/o Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente –OH, N–pirrolidinilo, amino–etoxi, alquil C_{1-4}–amino–etoxi o di–(alquil C_{1-4})–amino–etoxi.

En las definiciones mencionadas con anterioridad de los grupos W y/o Z, uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br.

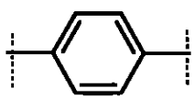
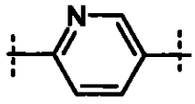
Si en el grupo W y/o Z uno o dos átomos de C están sustituidos con un radical hidroxi y/o alcoxi C_{1-3}, el átomo de C sustituido no es adyacente preferentemente en forma directa a otro heteroátomo.

De acuerdo con una forma de realización, los compuestos de fórmula I de la invención presentan puentes W y Z, donde justamente uno o ambos puentes W y Z significan un enlace simple.

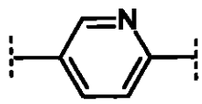
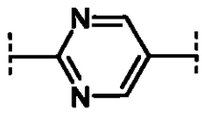
Un significado de preferencia del grupo Y es arilo o heteroarilo.

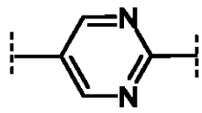
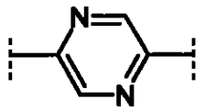
El grupo Y posee preferentemente un significado que se selecciona del grupo de los grupos cíclicos bivalentes fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, dihidroindolilo, dihidroindolon–ilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro–isoquinolinilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzfuranilo o benzoxazolilo, donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo también puede estar adicionalmente monosustituido con nitro, y/o en uno o varios átomos de N pueden estar sustituidos con R^{21}. En este caso, R^1 puede estar unido con Y y/o X con Y tal como se indicó con anterioridad.

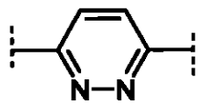
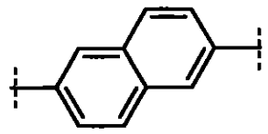
Con especial preferencia, un significado del grupo Y se selecciona del grupo de los grupos cíclicos bivalentes

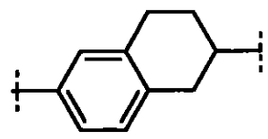
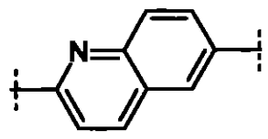

,


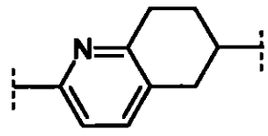
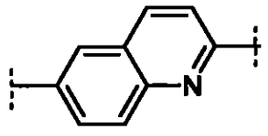
,

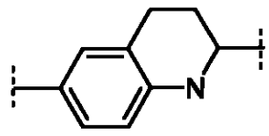
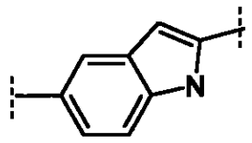

,

,

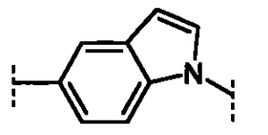
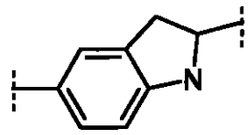

,

,

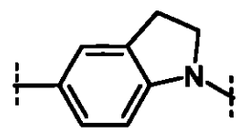
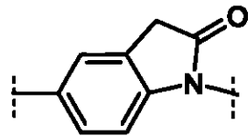

,

,

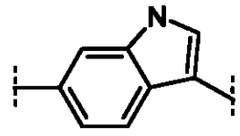
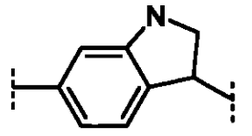

,

,


,

,


,

,

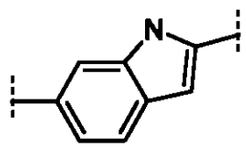
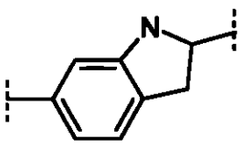
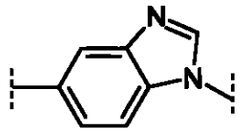
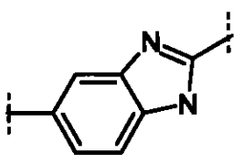
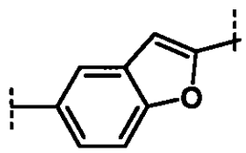
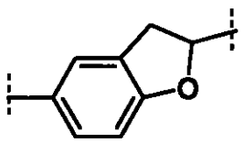
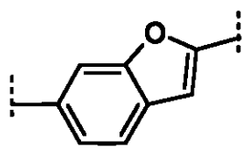
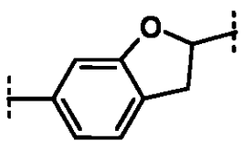
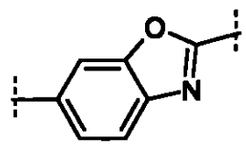
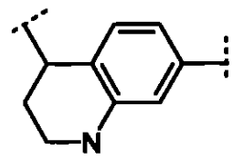
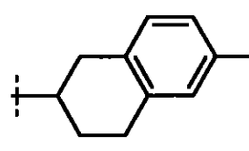
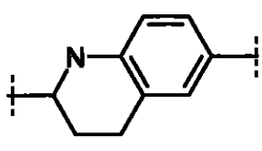
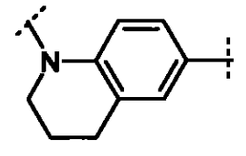
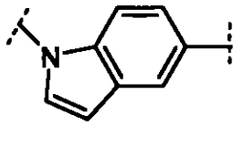
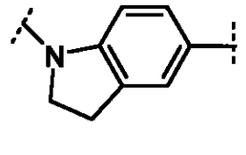
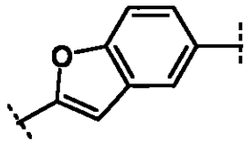

,

,

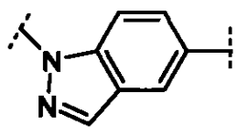
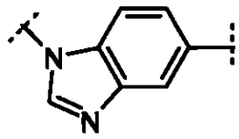
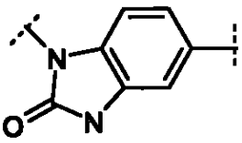

,

,


,

,

,

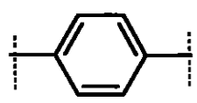
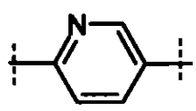
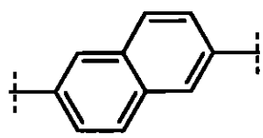
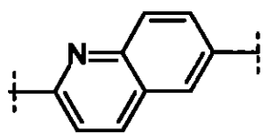
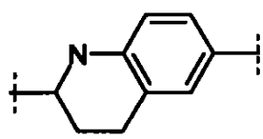
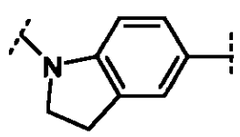
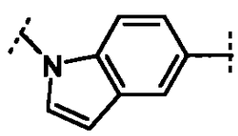
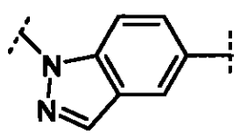
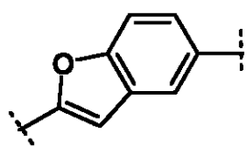
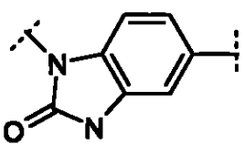
,

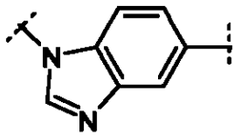

















Los grupos cíclicos indicados previamente pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro, y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21}.

Con preferencia muy especial, Y es uno de los siguientes grupos indicados a continuación



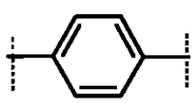
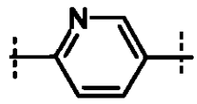
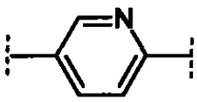
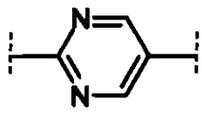
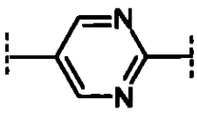
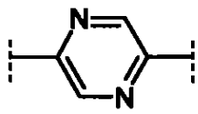
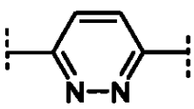
en especial un grupo 1,4–fenileno, donde los grupos enumerados pueden estar sustituidos tal como se indicó con anterioridad.

Los sustituyentes R^{20} de especial preferencia del grupo Y se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, –CHO, hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo C_{2-4}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino, amino, alquil C_{1-4}–amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}–amino–carbonilo, di–(alquil C_{1-4})–amino–carbonilo, –CH=N–OH y –CH=N–O–C_{1-4}–alquilo.

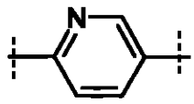
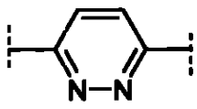
Un significado de preferencia del grupo A es arilo o heteroarilo.

Con preferencia, el grupo A se selecciona entre los grupos cíclicos bivalentes fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, que pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un anillo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro.

Con preferencia muy especial, A es uno de los grupos enumerados a continuación


,

,

,

,

,

,

,

.

en especial  o 

donde los grupos enumerados pueden estar sustituidos tal como se indicó con anterioridad.

Los sustituyentes de especial preferencia R^{20} del grupo A son flúor, cloro, bromo, metoxi y alquilo C_{1-3}.

Con preferencia, los grupos A y/o Y no están sustituidos o están monosustituidos con R^{20}, tal como se indicó. El grupo A preferentemente no está sustituido o está monofluorado.

El significado del grupo B se selecciona preferentemente de acuerdo con una primera forma de realización del grupo de los carbo– y heterocicios insaturados fenilo, tienilo y furanilo. Con particular preferencia, el grupo B significa fenilo. El grupo B en los significados indicados puede estar mono o polisustituido con R^{20}, un grupo fenilo también puede estar adicionalmente monosustituido con nitro. Con preferencia, el grupo B está mono, di o trisustituido, en especial mono o disustituido. En el caso de una monosustitución, el sustituyente está preferentemente en posición para respecto del grupo A.

Los sustituyentes R^{20} de particular preferencia del grupo B se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4}, hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquinilo C_{2-4}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino, amino, alquil C_{1-4}–amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}–amino–carbonilo y di–(alquil C_{1-4})–amino–carbonilo.

Los sustituyentes R^{20} de preferencia muy especial del grupo B se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, CF_3, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-4}.

De acuerdo con una segunda forma de realización, el significado del grupo B preferentemente se selecciona de alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquenilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquinilo C_{1-3}, donde uno o varios átomos de C en los grupos mencionados previamente para B pueden estar mono o polisustituidos con flúor.

En los grupos cíclicos de acuerdo con la forma de realización indicada previamente, uno o varios átomos de C pueden estar sustituidos con R^{20}.

De acuerdo con esta forma de realización, se prefieren en especial los grupos alquilo C_{3-6}, alquenilo C_{3-6}, alquinilo C_{3-6}, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclopentil–alquilo C_{1-3}, ciclopentenil–alquilo C_{1-3}, ciclohexil–alquilo C_{1-3}, ciclohexenil–alquilo C_{1-3}, cicloheptil–alquilo C_{1-3}, cicloheptenil–alquilo C_{1-3}, donde uno o varios átomos de C en los grupos mencionados previamente para B pueden estar mono o polisustituidos con flúor.

R^4 y/o R^5 presentan uno de los significados indicados para R^{17}, preferentemente para R^{18}. Los significados de preferencia particular de R^4 y/o R^5 son H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}.

Si R^{11} es un grupo alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, se prefieren los significados –$CH=CH_2$, –$CH=CH(CH_3)$, –$CH=C(CH_3)_2$ y –C≡CH, –C≡C–CH_3.

Los significados preferidos del grupo R^{20} son halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{1-3}, donde los átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con flúor y monosustituidos con Cl o Br. En especial preferencia, R^{20} significa F, Cl, Br, I, OH, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, n–propoxi o iso–propoxi.

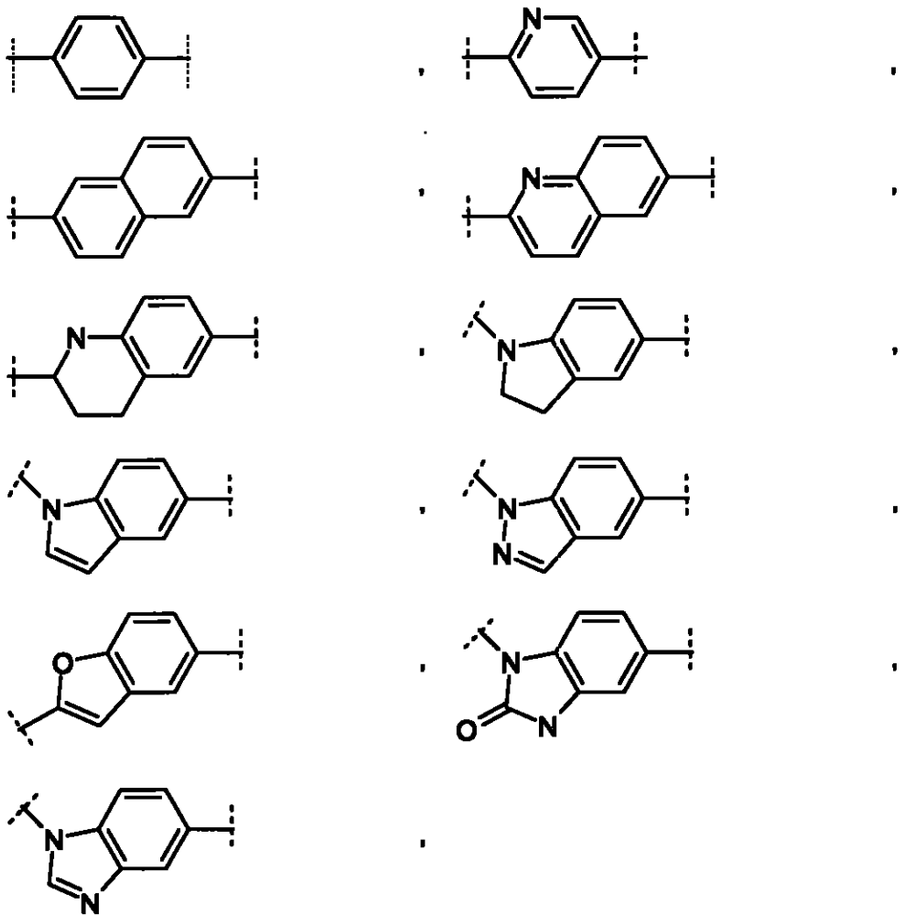
Los significados preferidos del grupo R^{21} son alquilo C_{1-4}, alquilcarbonilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, –SO_2–NH_2, –SO_2–NH–alquilo C_{1-3}, –SO_2–N(C_{1-3}–alquilo)$_2$ y ciclo–alquilenimino C_{3-6}–sulfonilo.

Cy significa, preferentemente, un cicloalquilo C_{3-7}, en especial un grupo cicloalquilo C_{5-7}, un grupo cicloalquenilo C_{5-7}, arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo representa preferentemente un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados, y donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21}.

Se prefieren aquellos compuestos de la invención en los cuales uno o varios de los grupos, radicales, sustituyentes y/o índices presentan uno de los significados indicados con anterioridad.

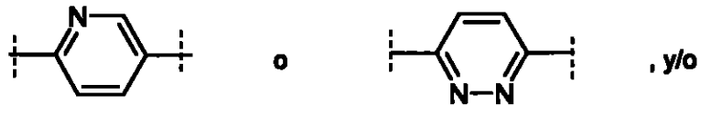
Sobre todo se prefieren aquellos compuestos de la invención, en los cuales

Y presenta uno de los significados mencionados previamente como preferidos, con preferencia especial un grupo seleccionado de



y/o,

A presenta uno de los significados mencionados previamente como preferidos, con preferencia especial



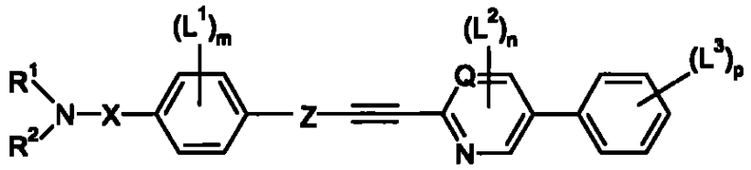
, y/o

B presenta uno de los significados mencionados previamente como preferidos, con preferencia especial fenilo,

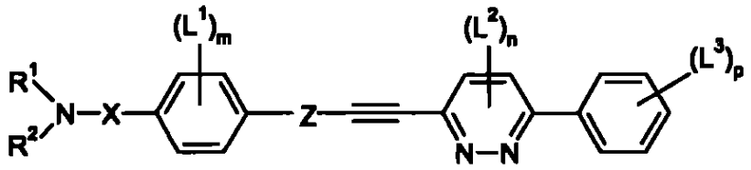
donde A, B y/o Y pueden estar mono o disustituidos, B también puede estar trisustituido, en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un anillo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro.

Se prefieren muy especialmente aquellos compuestos de la invención, en los cuales A, B, X, Y, Z, R^1, R^2 y W presentan, en forma independiente entre sí, los significados preferidos mencionados previamente.

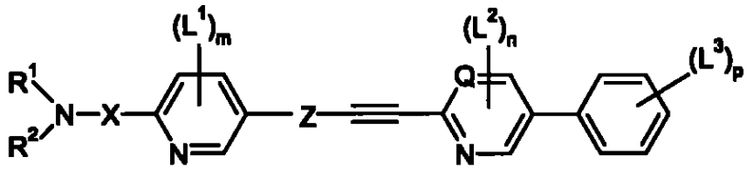
Por ello, los compuestos de la invención de especial preferencia se describen con una de las fórmulas generales IIa a IIL



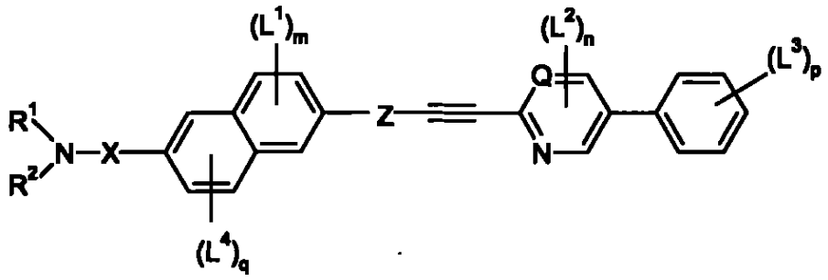
IIa



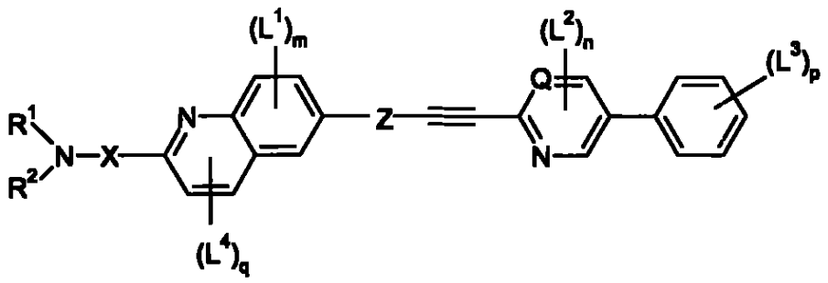
IIb



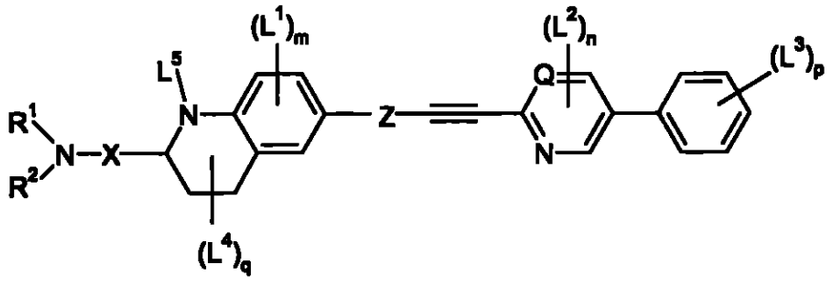
IIc



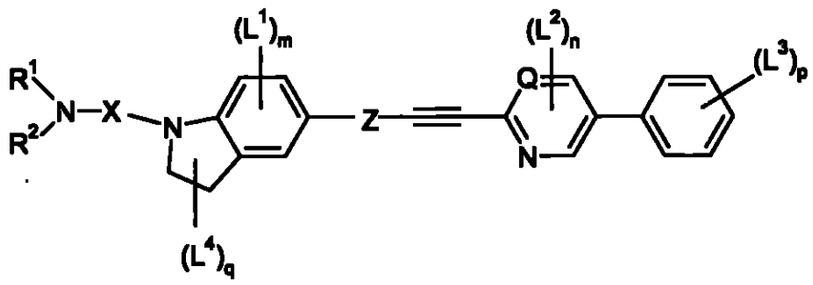
IId



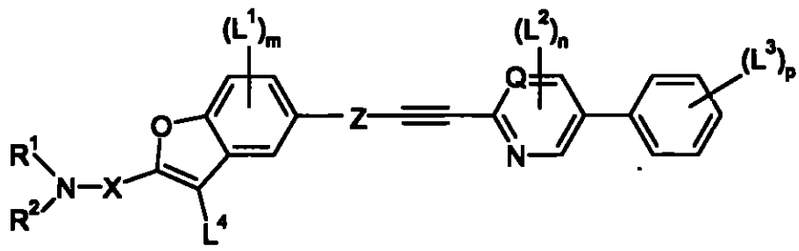
IIe



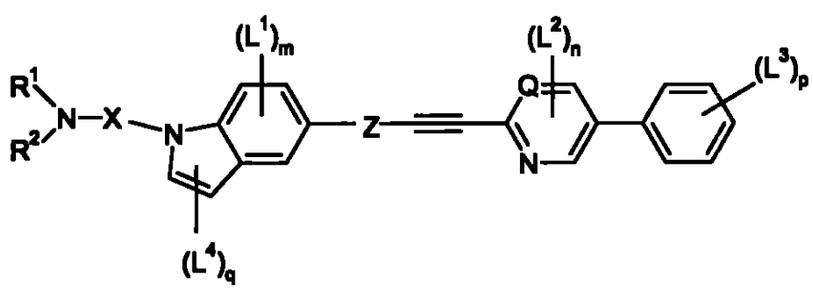
IIf



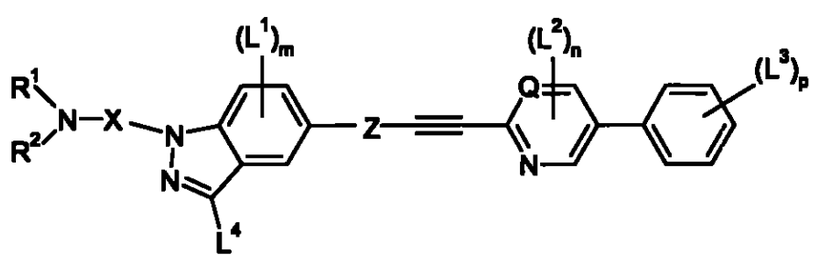
IIg



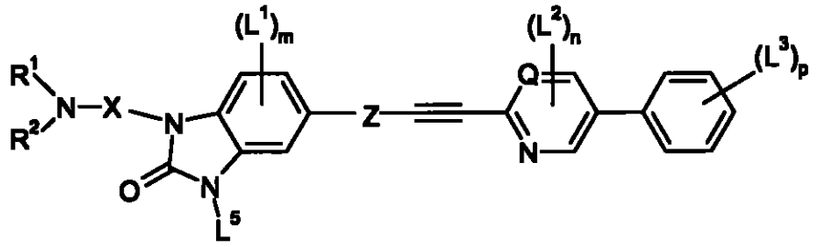
IIh



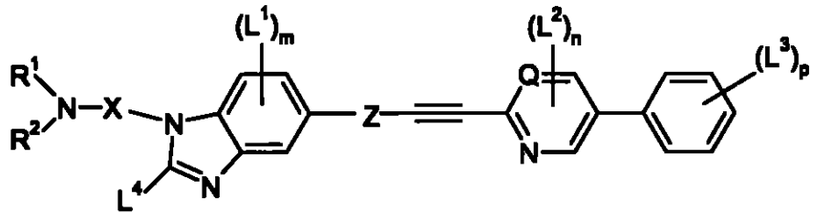
III



IIj



IIk



IIL

en las cuales

R^1, R^2, X y Z poseen los significados mencionados con anterioridad y

Q es –CH– o N, preferentemente –CH–, y

L^1, L^2,

L^3, L^4 son H o tienen uno de los significados indicados para R^{20}, y

L^5 es H o tiene uno de los significados indicados para R^{21}, y

m, n,

p, q son, en forma independiente entre sí, los valores 0, 1 ó 2, p también es el valor 3. Un grupo de compuestos de preferencia muy especial puede ser descrito por medio de la fórmula IIa, en la cual el grupo Q es –CH–.

Con preferencia, especialmente en las fórmulas IIa a IIL, los grupos antes mencionados poseen los siguientes significados:

X $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$, en las fórmulas IIa a IIe también $–CH_2–C≡C–$, $–CH_2–CH_2–O–$, $–CH_2–CH_2–NR^4–$ o 1,3-pirrolidinileno, donde el grupo pirrolidinileno está unido a través del grupo imino con Y, donde en los significados mencionados con anterioridad uno o dos grupos $–CH_2–$ pueden estar sustituidos con uno o dos grupos metilo,
donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X formando un grupo heterocíclico, y

Z es un enlace simple o un puente seleccionado del grupo $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$, $–CH_2–CH(CH_3)–$, $–CH_2–C(CH_3)_2–$, $–CH(CH_3)–CH_2–$, $–C(CH_3)_2–CH_2–$, ciclopropileno, $–CH_2–CH(R^{10})–$ y $–CH(R^{10})–CH_2–$, $–O–CH_2–$ o $–NR^4–CH_2–$.

En los significados previamente enumerados para X y Z, un átomo de C puede estar sustituido con un radical hidroxi, ω-hidroxi-alquilo C_{1-3}, ω-(alcoxi C_{1-4})-alquilo

C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4}, y/o uno o dos átomos de C en forma independiente entre sí, con uno o dos radicales alquilo C_{1-4} iguales o diferentes, donde los radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico. Más allá de ello, en los grupos X y Z, uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br.

R^4 posee en las definiciones de los grupos X y Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente –H, metilo, etilo, propilo o iso–propilo.

R^{10} posee en las definiciones de los grupos X y Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente –OH, N–pirrolidinilo, amino–etoxi, alquil C_{1-4}–amino–etoxi o di–(alquil C_{1-4})–amino–etoxi.

Con preferencia muy especial, también significan

X $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ o $–CH_2–CH_2–CH_2–$, en las fórmulas IIa a IIe $–CH_2–CH=CH–$, $–CH_2–C\equiv C–$, $–CH_2–CH_2–O–$, $–CH(CH_3)–CH_2–O–$ o $–CH_2–CH(CH_3)–O–$, y/o

Z es un enlace simple, $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$ u $–O–CH_2–$, en especial un enlace simple o $–CH_2–CH_2–$ y/o

L^1, L^2,

L^3, L^4, son, en forma independiente entre sí, F, Cl, Br, I, OH, ciano, alquilo C_{1-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, difluorometilo, trifluorometilo, amino, alquilamino C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino–alquilo C_{1-3}, alquilamino C_{1-4}–alquilo C_{1-3} o di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3} o nitro, con la condición de que un fenilo sólo pueda estar monosustituido con nitro, y/o

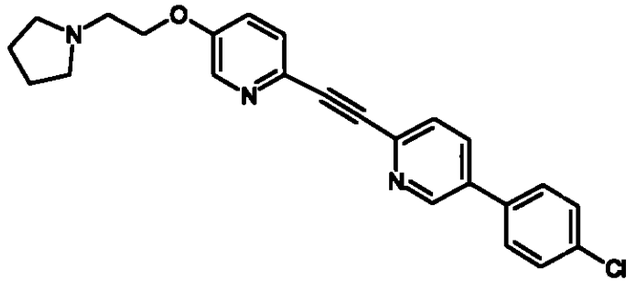
L^1 también es, adicionalmente, –CH=N–OH o –CH=N–O–alquilo C_{1-4},

m, n, q son 0 ó 1 y/o

p son 1, 2 ó 3, en especial 1 ó 2.

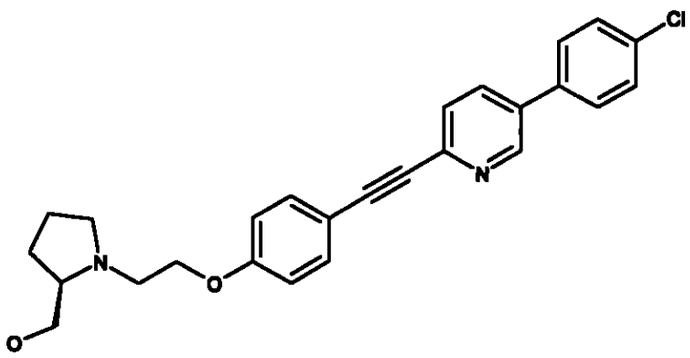
Se prefieren en especial los siguientes compuestos individuales:

1.



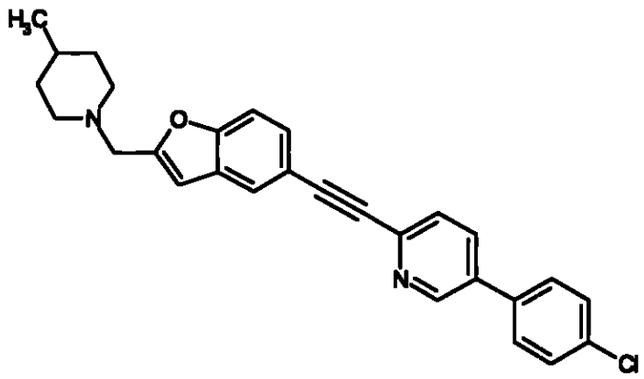
5–(4–cloro–fenil)–2–[5–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)– pirid–2–il–etinil]–piridina

2.



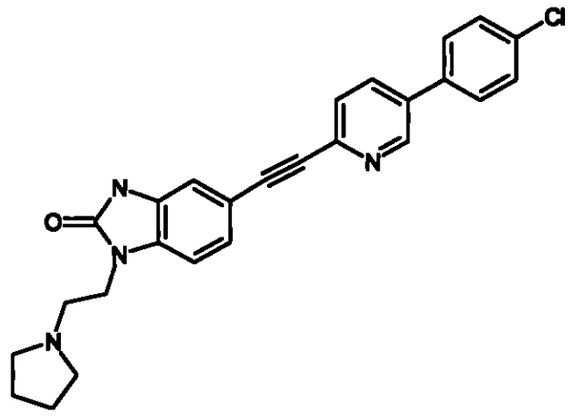
[(R)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidin–2–il]–metanol

3.



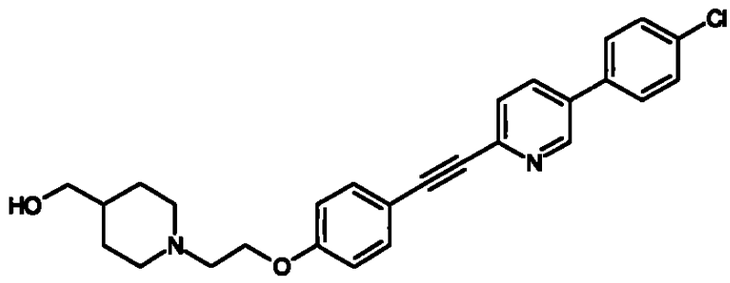
5–(4–cloro–fenil)–2–[2–(4–metil–piperidin–1–ilmetil)–benzofuran–5–iletinil]–piridina

4.

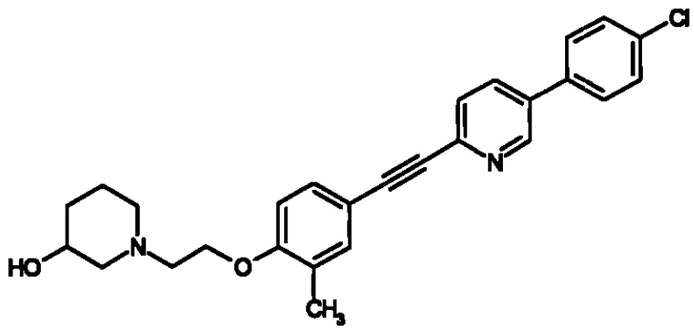


5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–

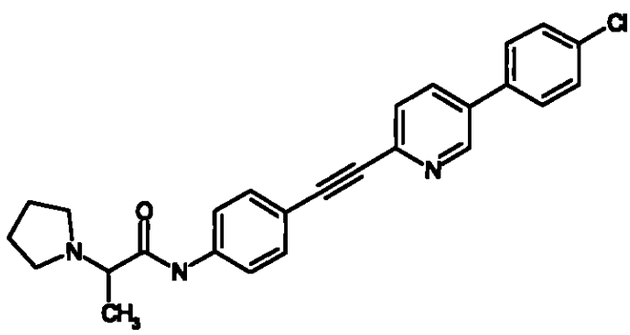
benzimidazol-2-ona

5. 

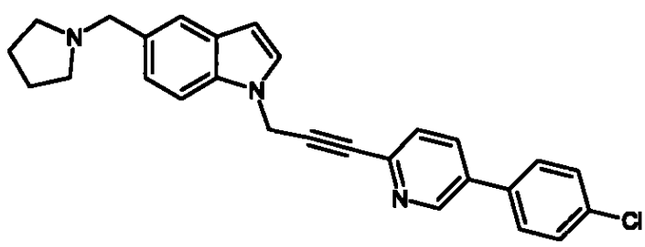
[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-metanol

6. 

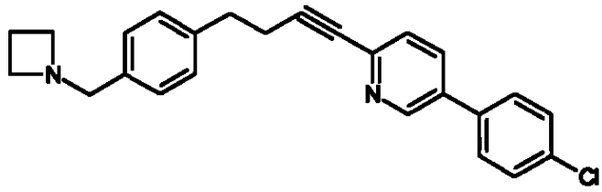
1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-3-ol

7. 

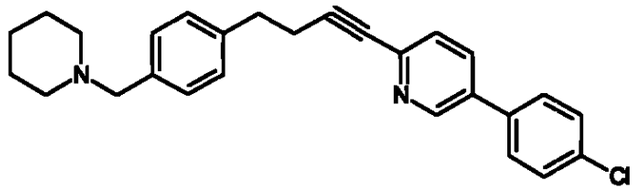
N-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-propionamida

8. 

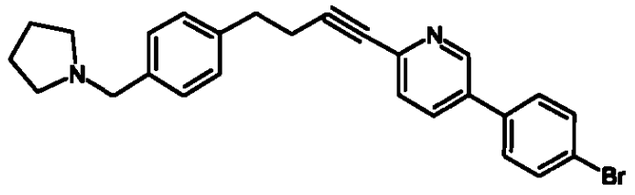
1–{3–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–prop–2–inil}–5–pirrolidin–1–ilmetil–1H–indol

9. 

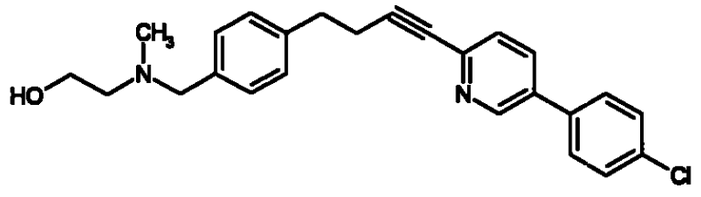
2–[4–(4–azetidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina

10. 

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–piperidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

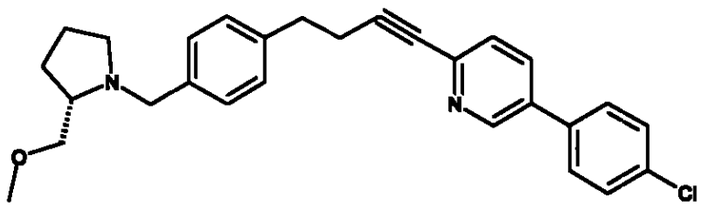
11. 

5–(4–bromo–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

12. 

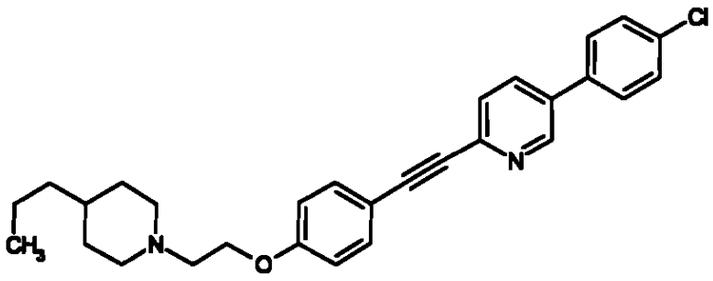
2–[(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–amino]–etanol

13.



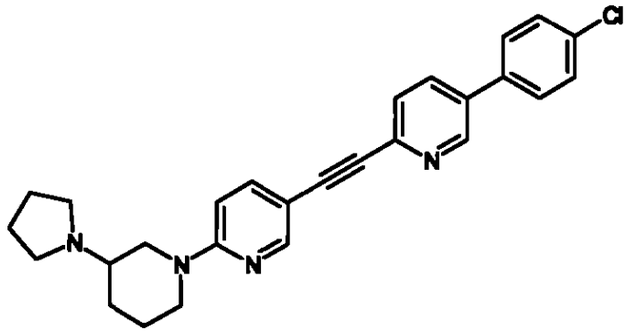
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–((S)–2–metoximetil–pirrolidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina

14.



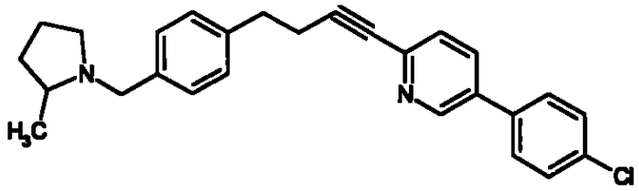
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–propil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

15.

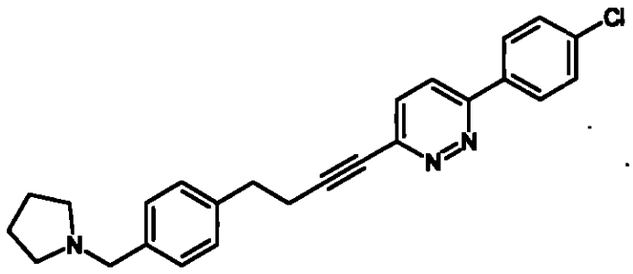


5'–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo

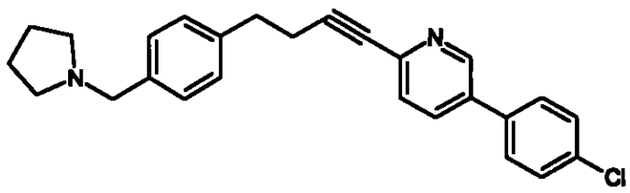
16.



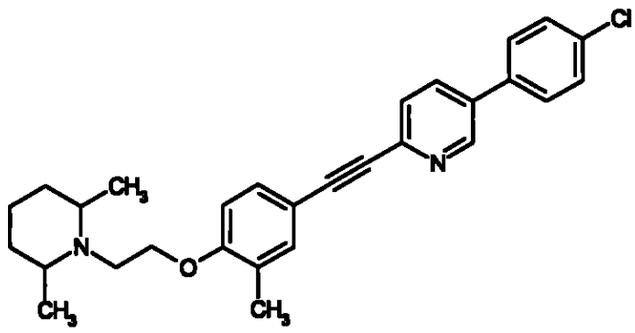
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–(2–metil–pirrolidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina

17. 

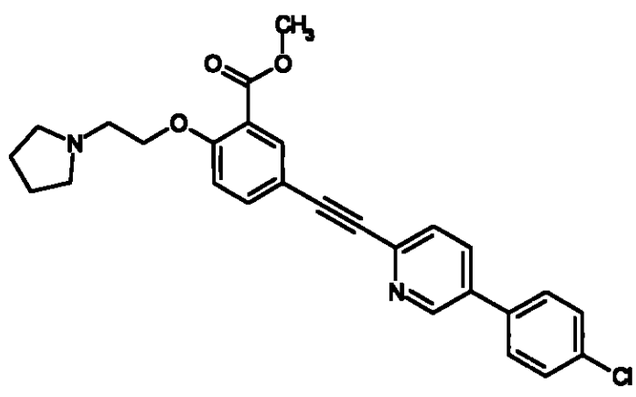
3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridazina

18. 

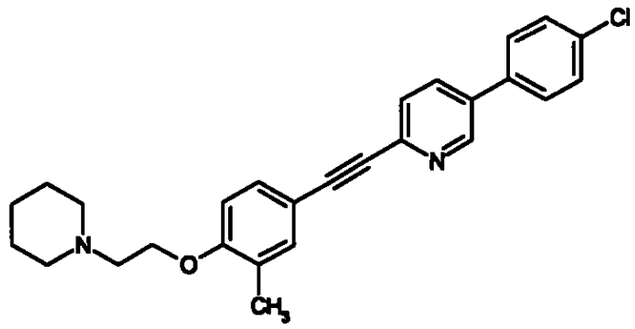
5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

19. 

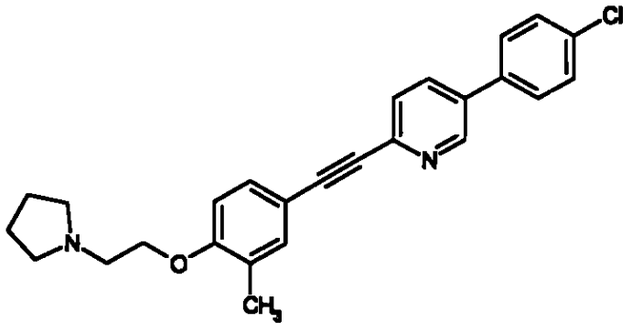
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–3–metil–feniletinil}–piridina

20. 

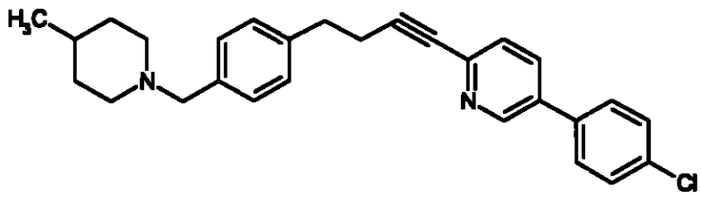
éster metílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico

21. 

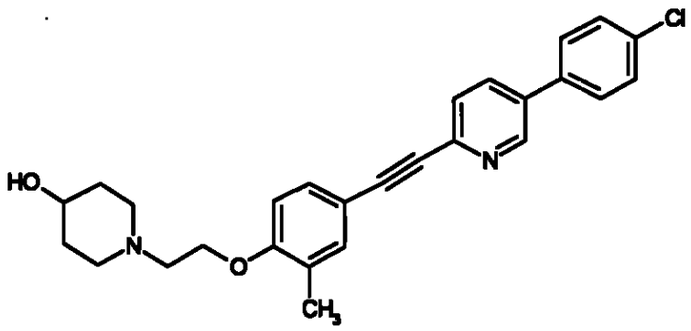
5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–4–(2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

22. 

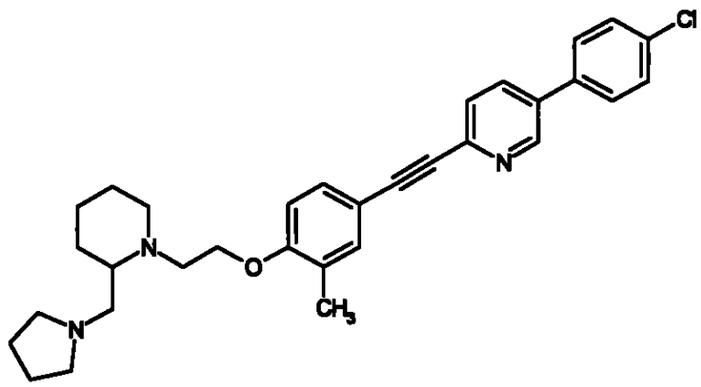
5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

23. 

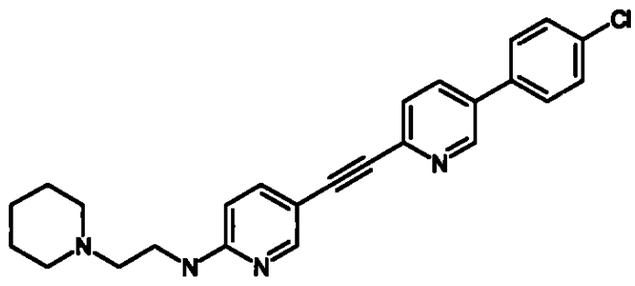
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–(4–metil–piperidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina

24. 

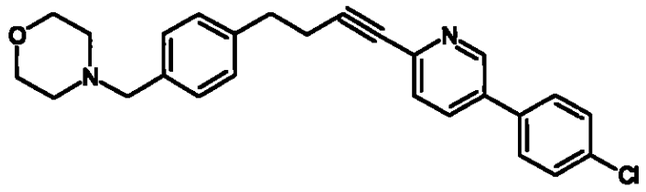
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ol

25. 

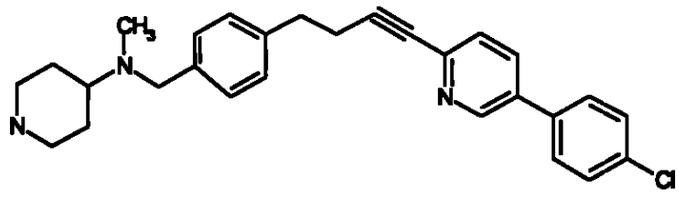
5–(4–cloro–fenil)–2–{3–metil–4–[2–(2–pirrolidin–1–ilmetil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

26. 

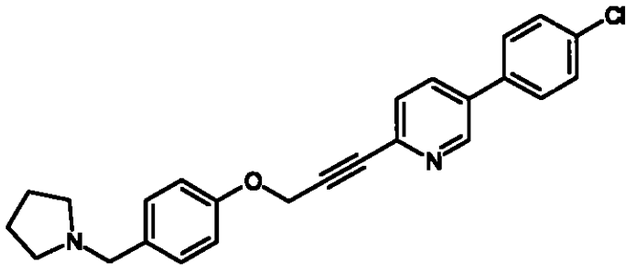
{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–piperidin–1–il–etil)–amina

27. 

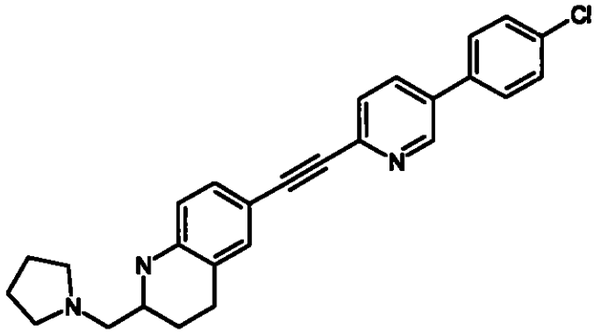
4–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–morfolina

28. 

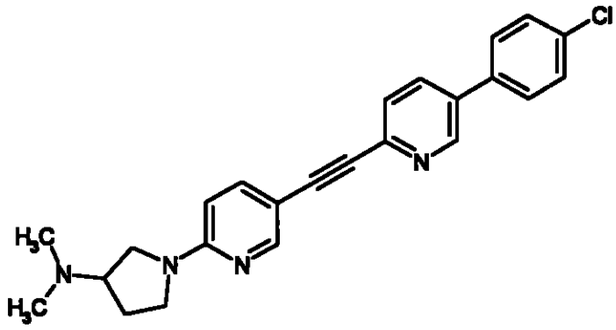
(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–piperidin–4–il–amina

29. 

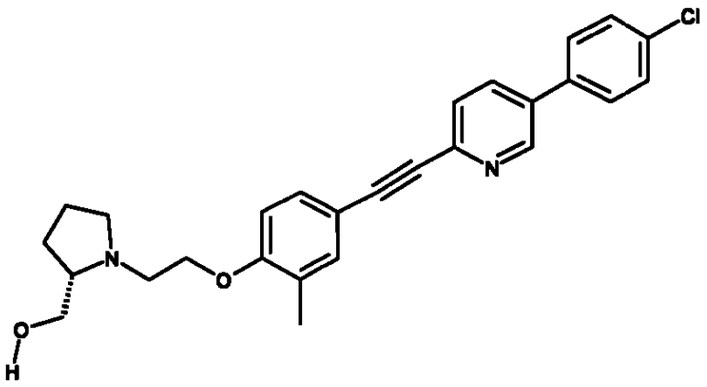
5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenoxi)–prop–1–inil]–piridina

30. 

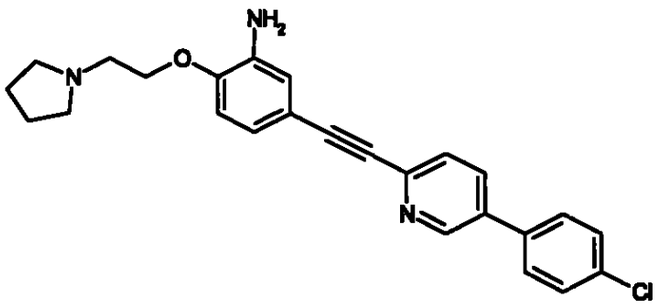
6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina

31. 

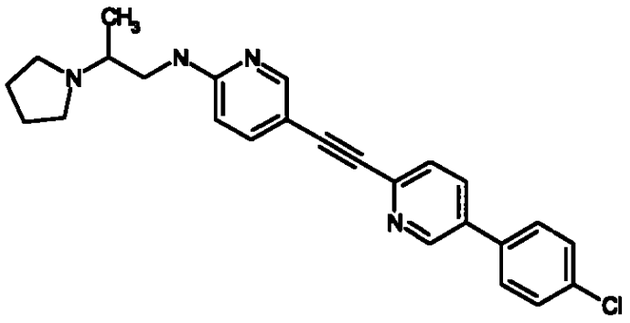
(1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–il)–dimetil–amina

32. 

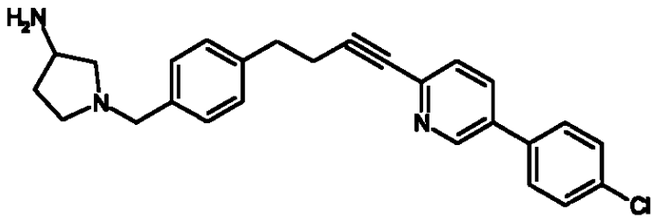
[(S)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–pirrolidin–2–il]–metanol

33. 

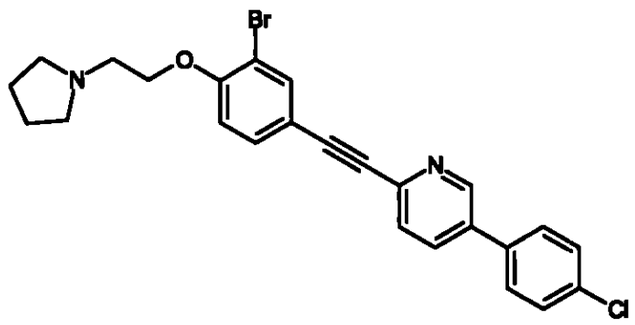
5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenilamina

34. 

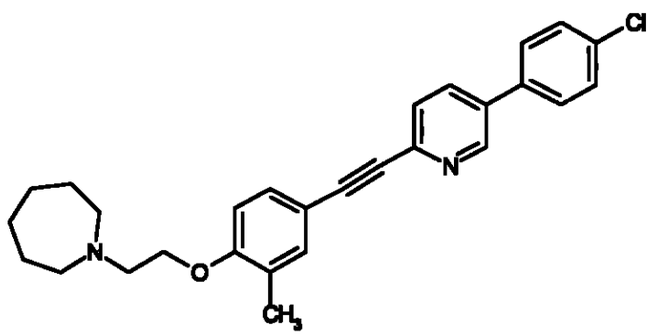
{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina

35. 

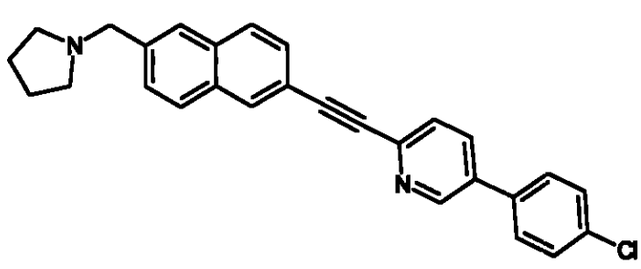
1–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–pirrolidin–3–ilamina

36. 

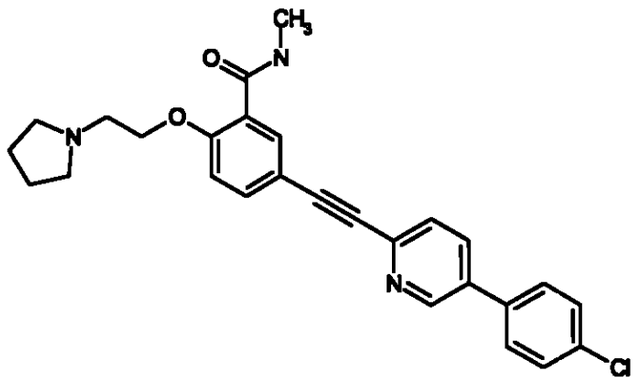
2–[3–bromo–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina

37. 

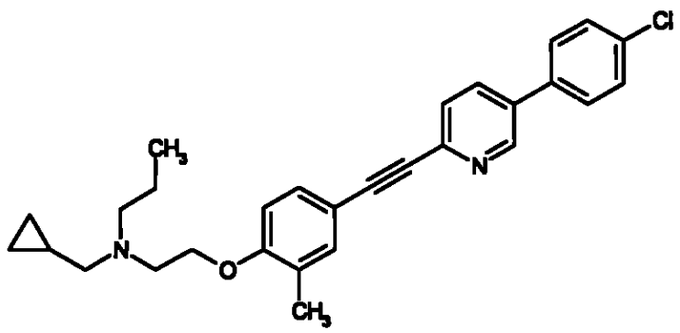
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–azepan

38. 

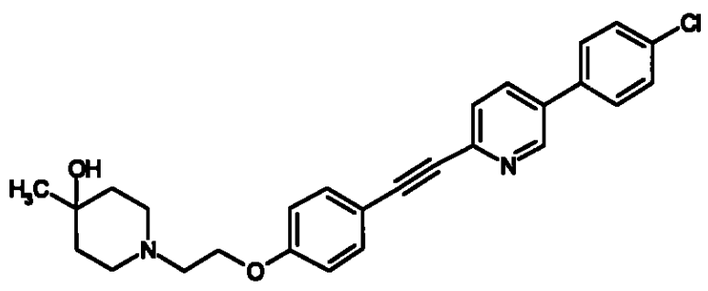
5–(4–cloro–fenil)–2–(6–pirrolidin–1–ilmetil–naftalen–2–iletinil)–piridina

39. 

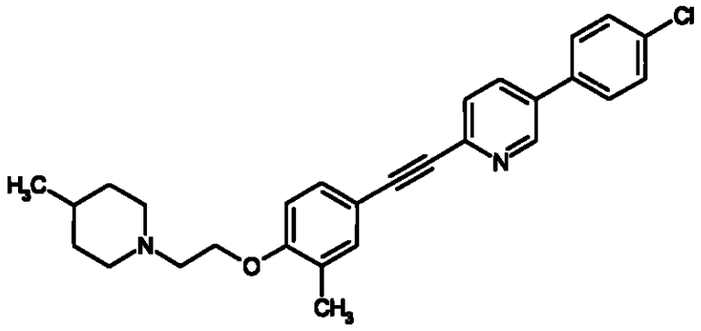
5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-N-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida

40. 

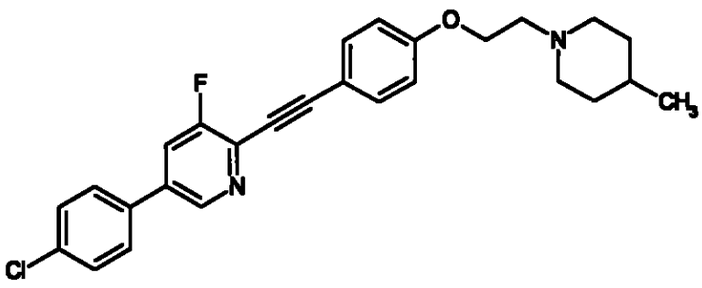
(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-ciclopropilmetil-propil-amina

41. 

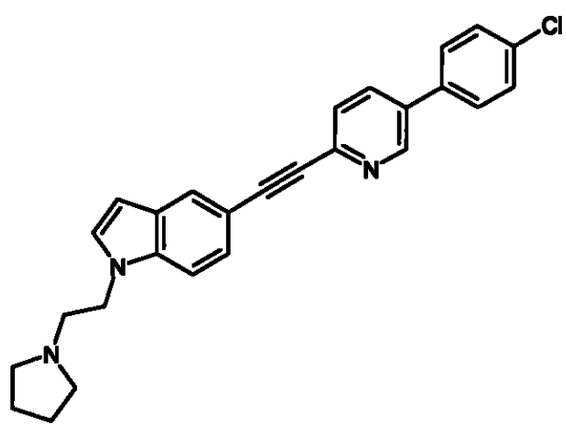
1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ol

42. 

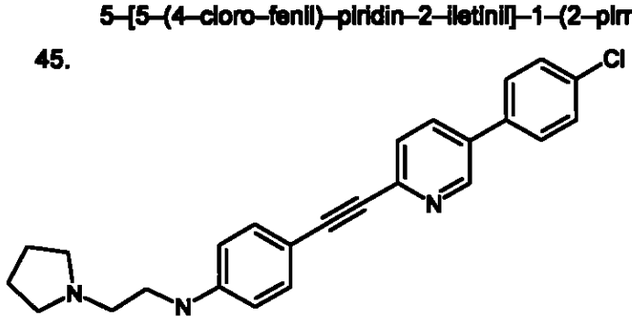
5–(4–cloro–fenil)–2–{3–metil–4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

43. 

5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

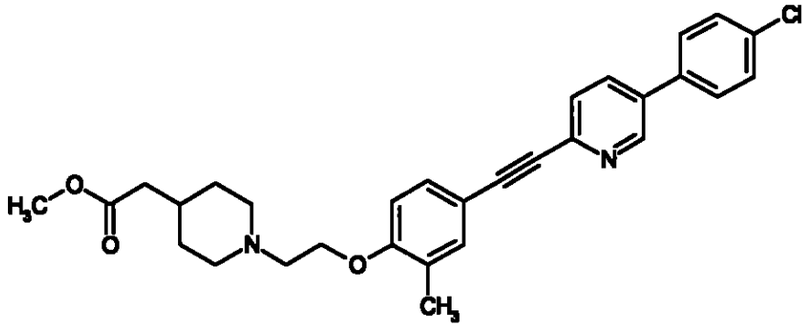
44. 

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1H–indol

45. 

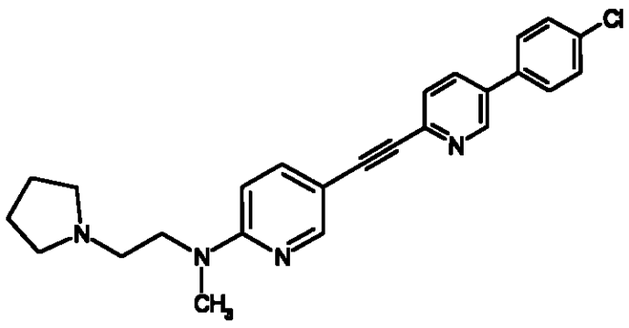
{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

46.



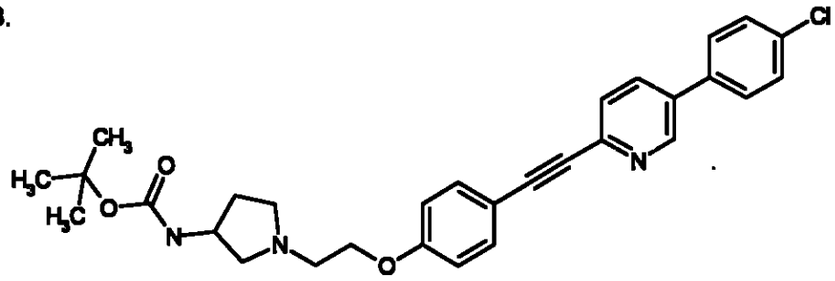
éster metílico del ácido [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–acético

47.



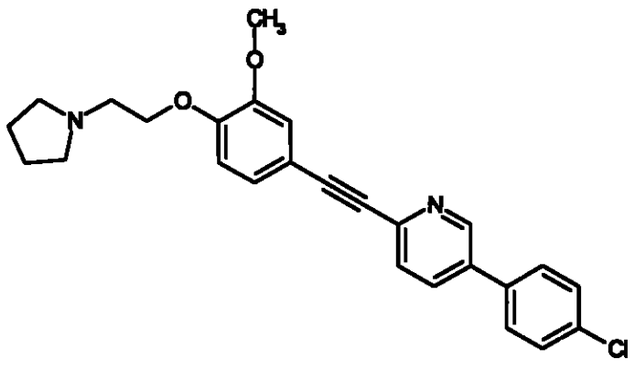
{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

48.



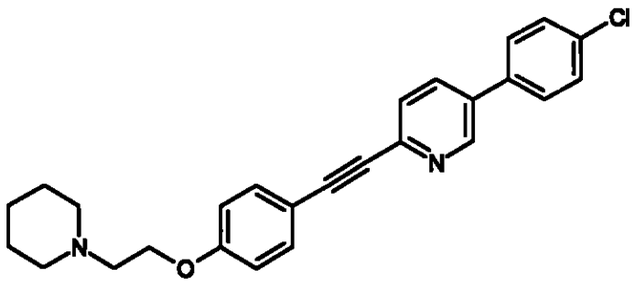
ter–butiléster del ácido [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–il]–carbámico

49.



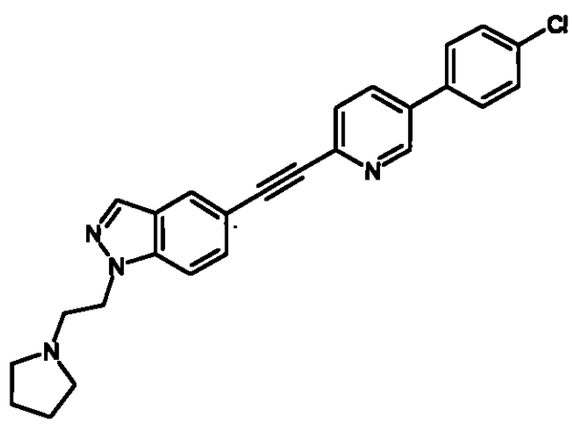
5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metoxi–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

50.

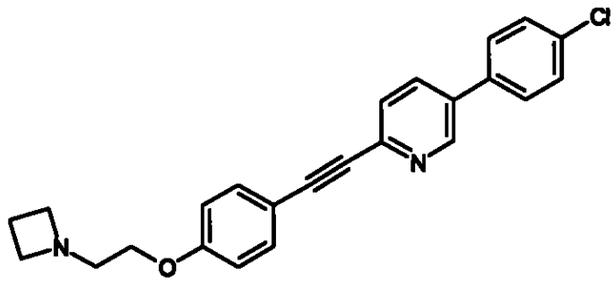


5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

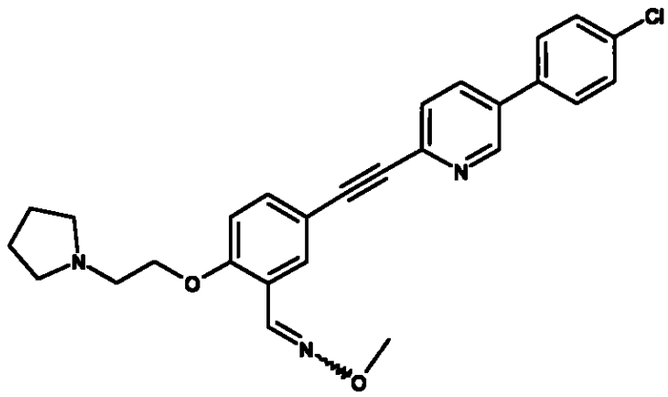
51.



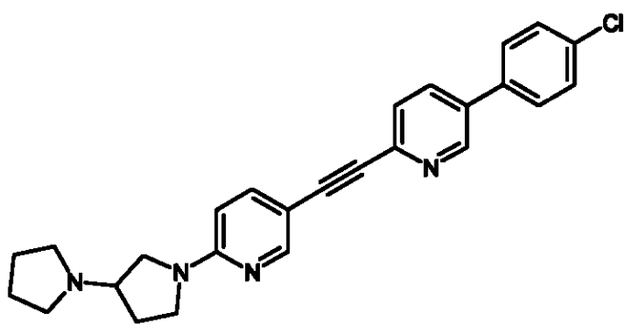
5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1H–indazol

52. 

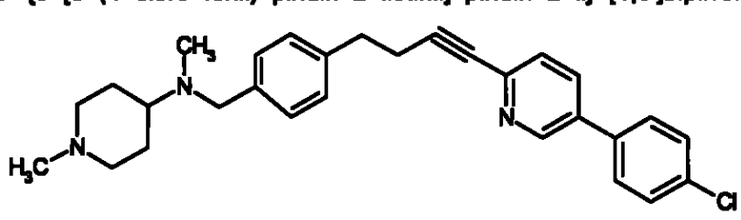
2–[4–(2–azetidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina

53. 

O–metil–oxima del 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído

54. 

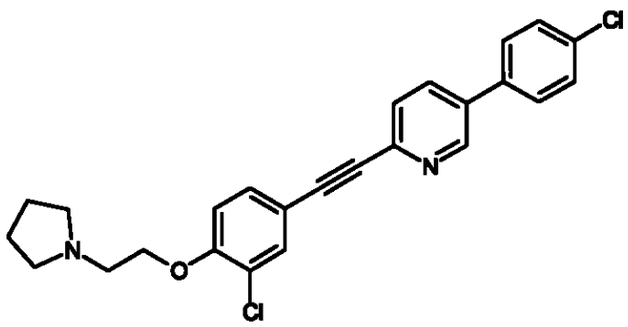
1'–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–[1,3']bipirrolidinilo

55. 

(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–(1–metil–

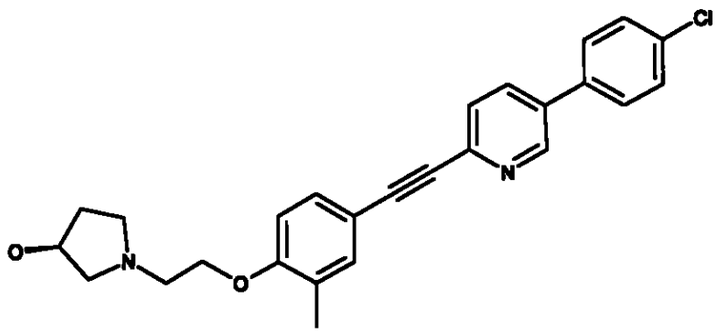
piperidin–4–il)–amina

56.



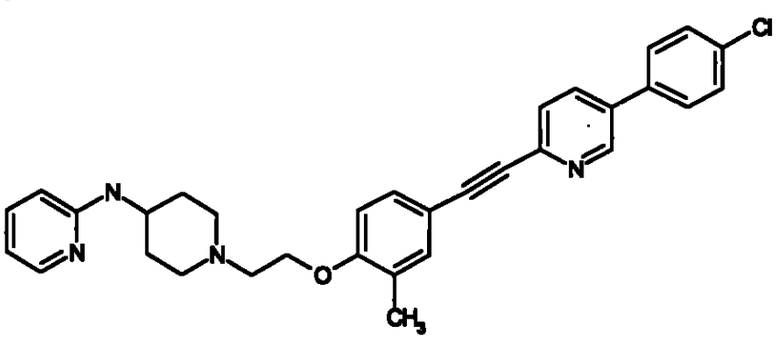
5–(4–cloro–fenil)–2–[3–cloro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

57.



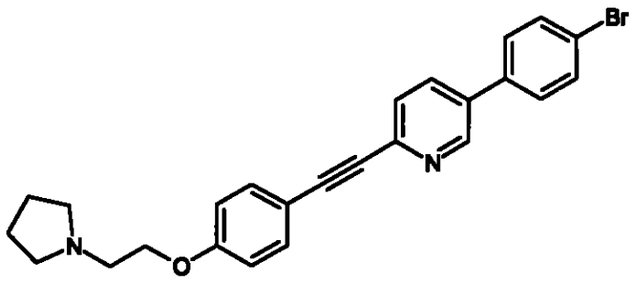
(S)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–ol

58.



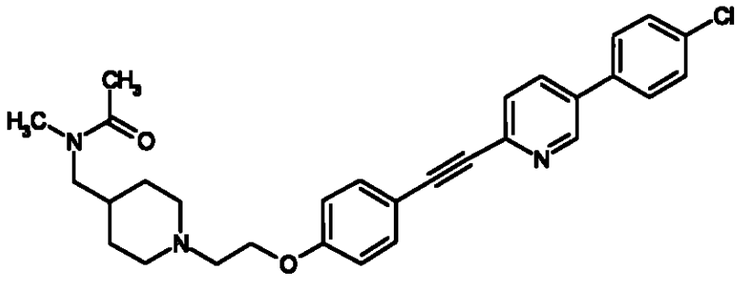
[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–piridin–2–il–amina

59.



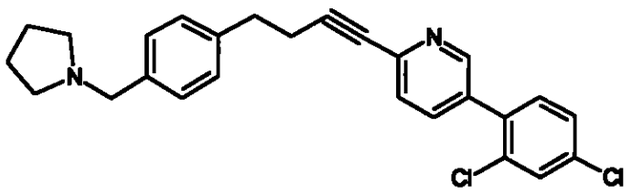
5–(4–bromo–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

60.



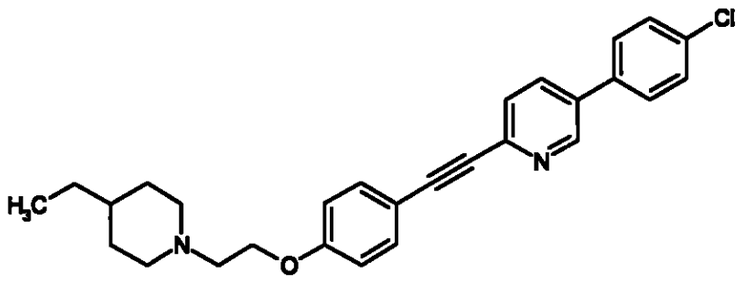
N–[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ilmetil]–N–metil–acetamida

61.



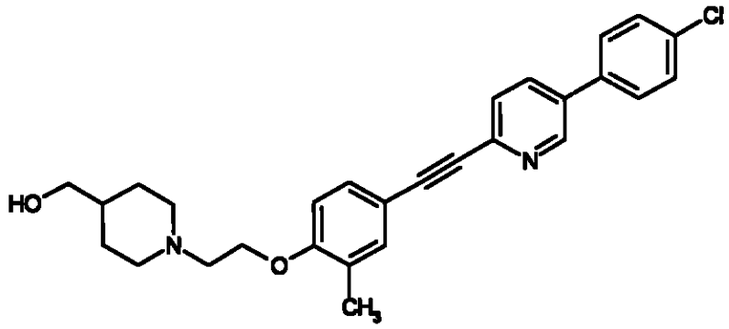
5–(2,4–dicloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

62.



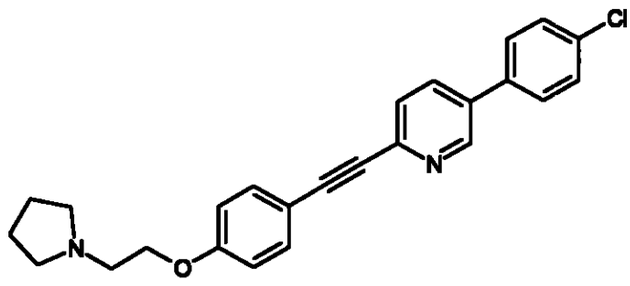
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–etil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

63.



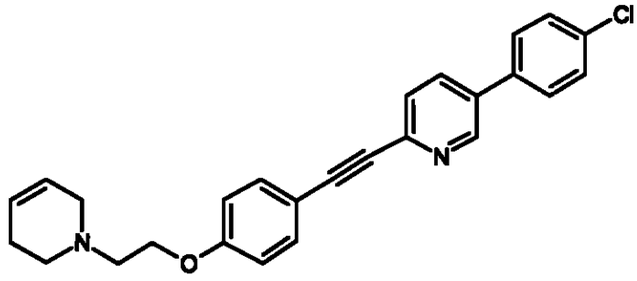
[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–metanol

64.



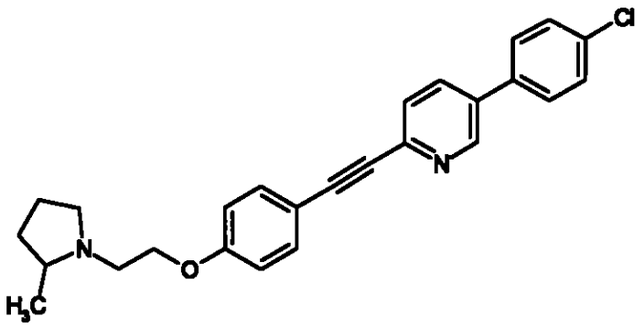
5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

65.

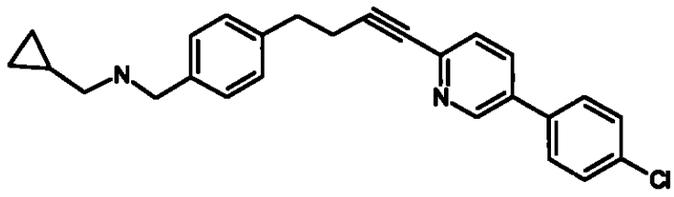


5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(3,6–dihidro–2H–piridin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

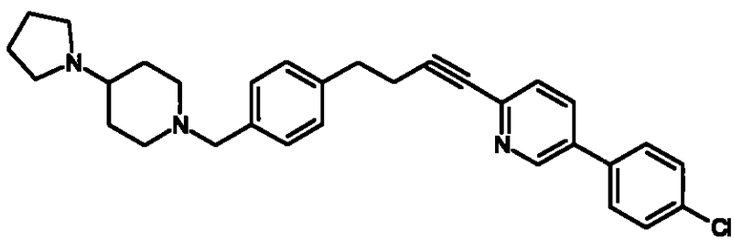
66.



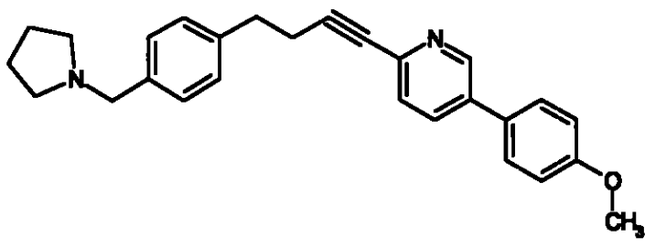
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2–metil–pirrolidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

67. 

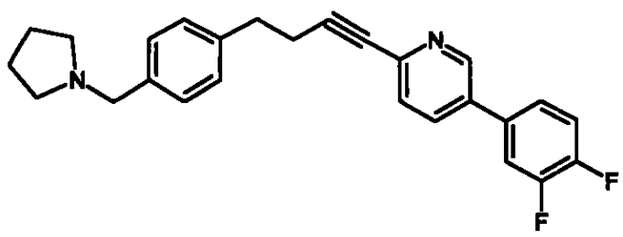
(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–ciclopropilmetil–amina

68. 

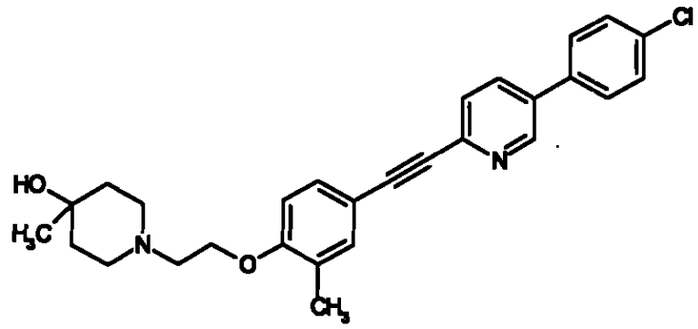
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–(4–pirrolidin–1–il–piperidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina

69. 

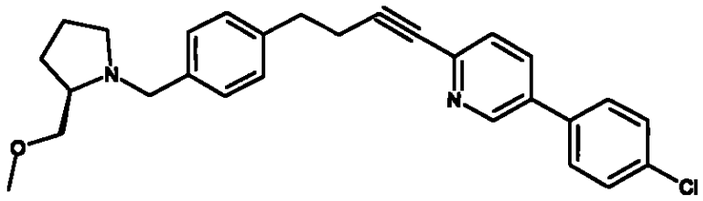
5–(4–metoxi–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

70. 

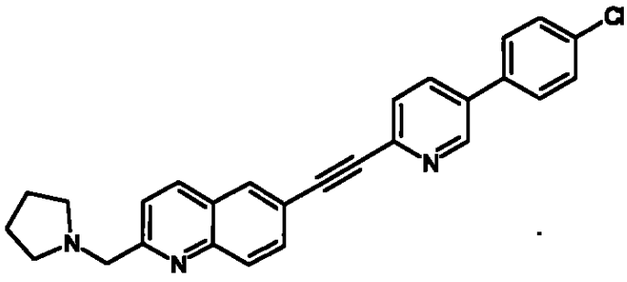
5–(3,4–difluoro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

71. 

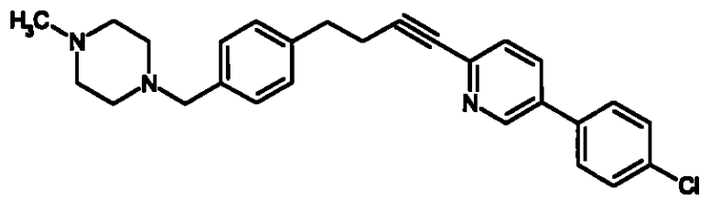
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–4–metil–piperidin–4–ol

72. 

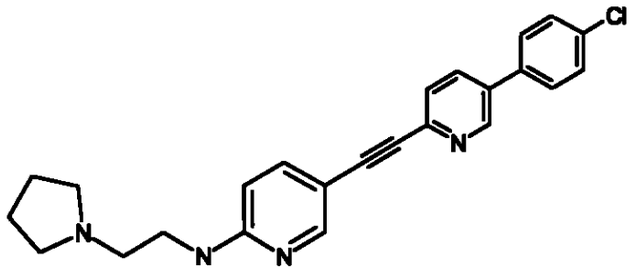
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–((R)–2–metoximetil–pirrolidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina

73. 

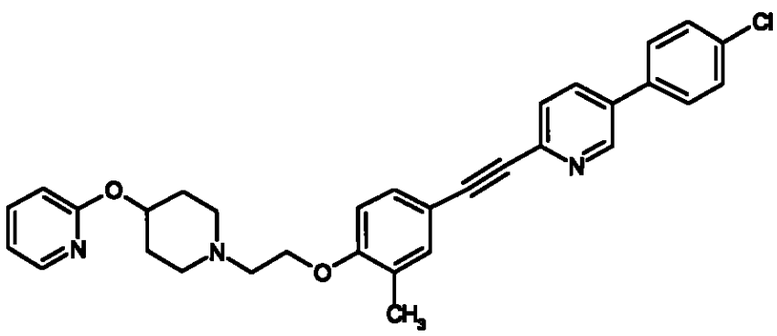
6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina

74. 

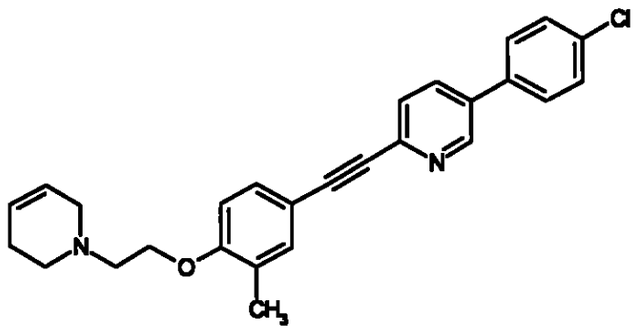
1–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–4–metil–piperazina

75. 

{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

76. 

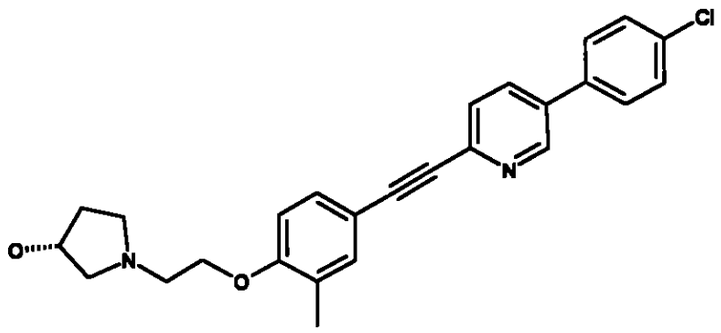
5–(4–cloro–fenil)–2–(3–metil–4–{2–[4–(piridin–2–iloxi)–piperidin–1–il]–etoxi}–feniletinil)–piridina

77. 

5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(3,6–dihidro–2H–piridin–1–il)–etoxi]–3–metil–

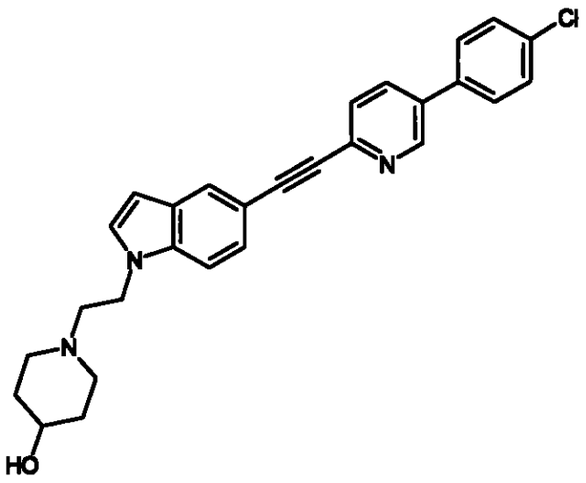
feniletinil}–piridina

78.



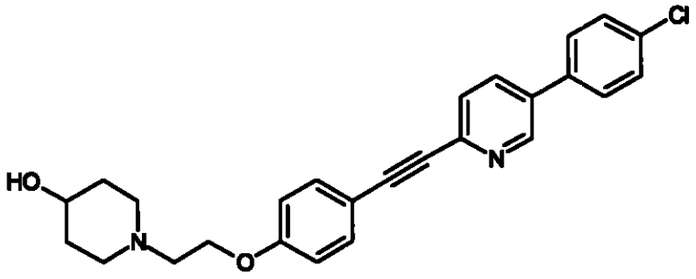
(R)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–ol

79.



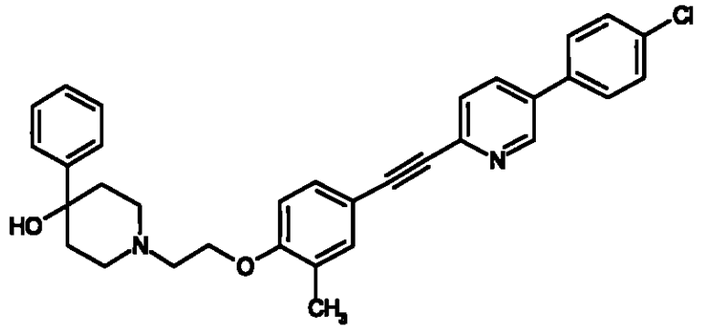
1–(2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etil)–piperidin–4–ol

80.



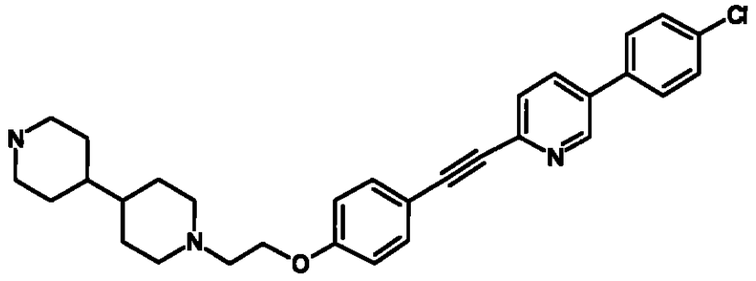
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ol

81.



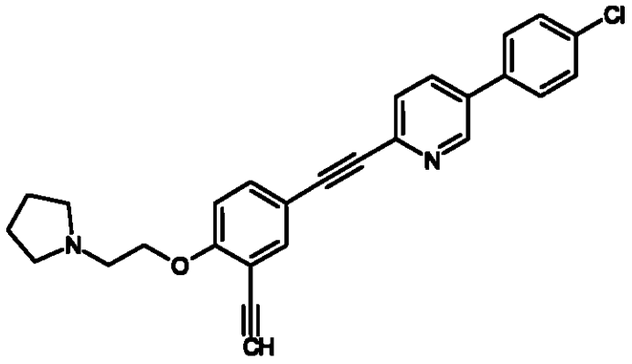
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–4–fenil–piperidin–4–ol

82.



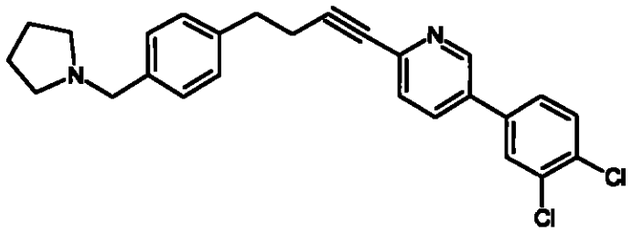
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–[4,4']bipiperidinilo

83.



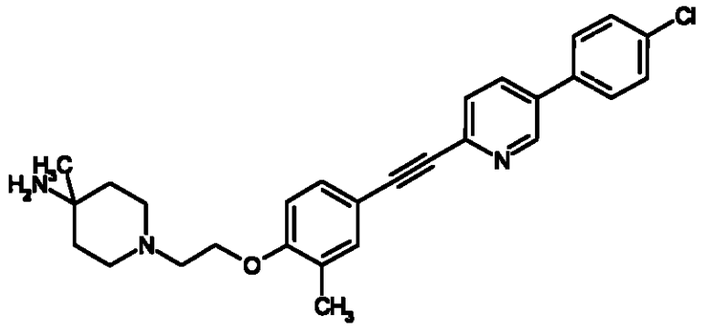
5–(4–cloro–fenil)–2–[3–etinil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

84.



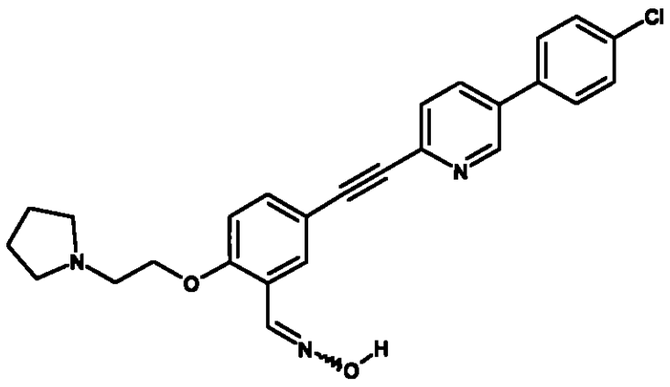
5–(3,4–dicloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

85.



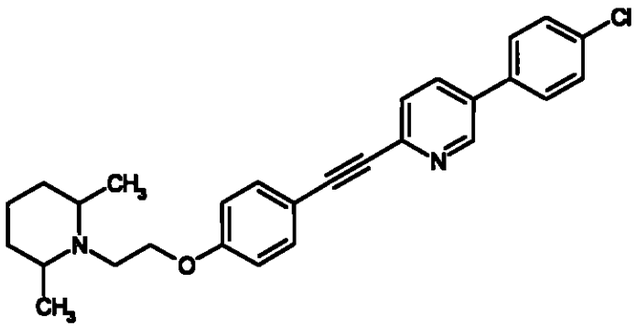
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–4–metil–piperidin–4–ilamina

86.



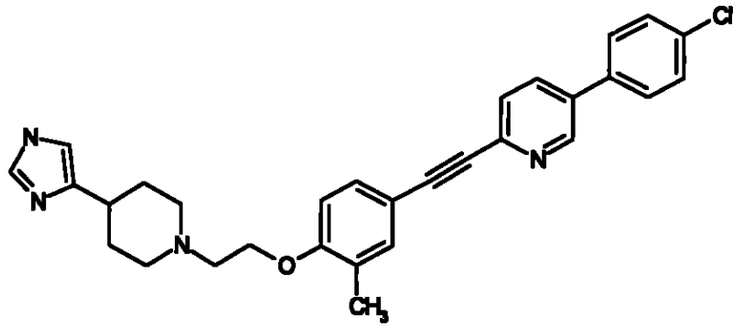
5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído–oxima

87.



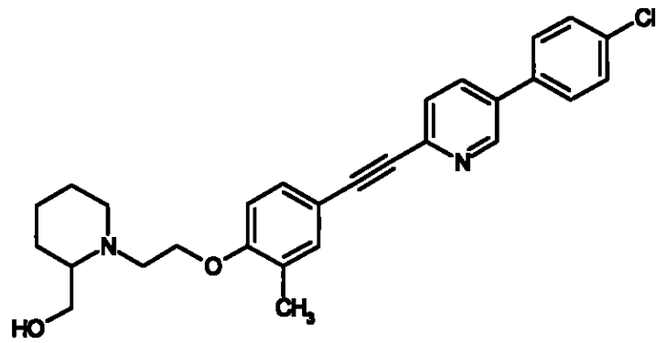
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

88.



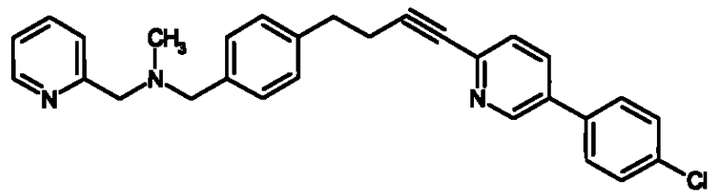
5–(4–cloro–fenil)–2–(4–{2–[4–(1H–imidazol–4–il)–piperidin–1–il]–etoxi}–3–metil–feniletinil)–piridina

89.



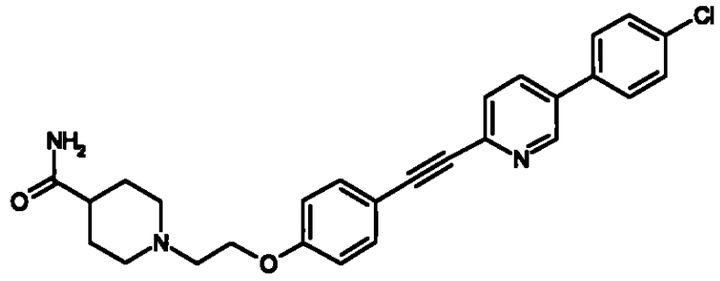
[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–2–il]–metanol

90.



(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–piridin–2–ilmetil–amina

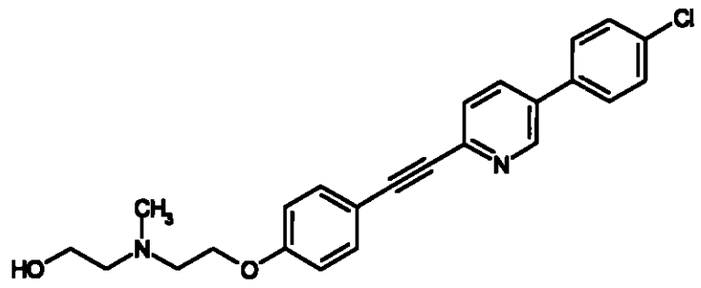
91.



amida del ácido 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–

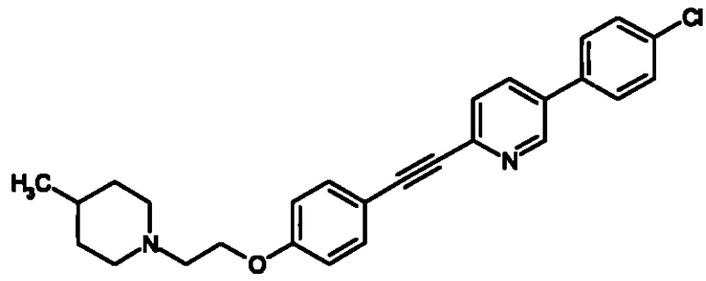
piperidin–4–carboxílico

92.



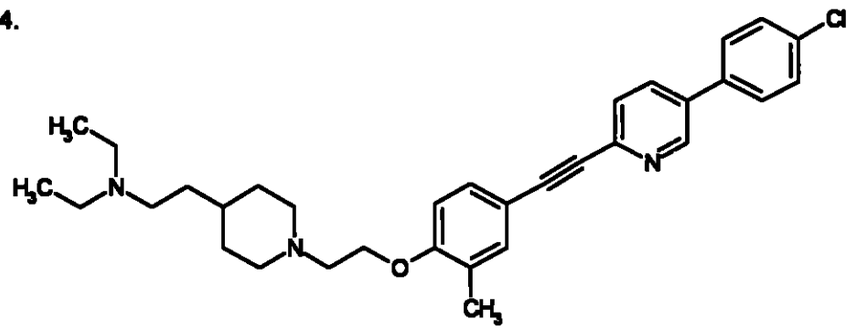
2–[(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–metil–amino]–etanol

93.



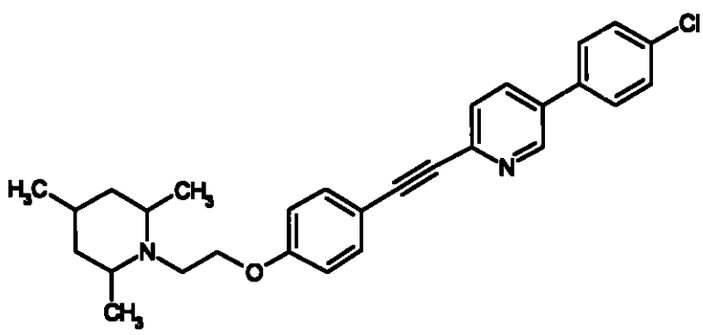
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

94.



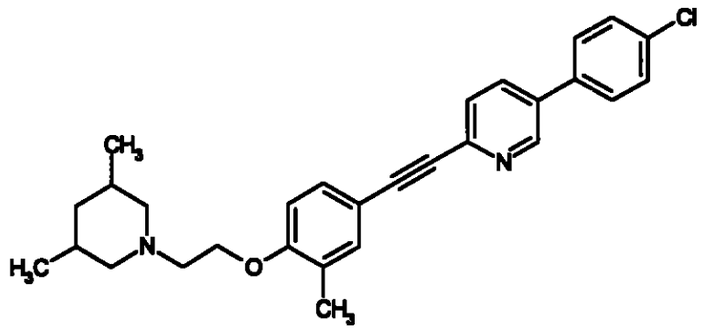
{2–[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–etil}–dietil–amina

95.



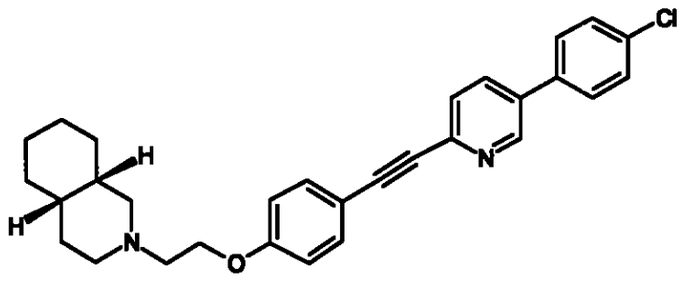
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,4,6–trimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

96.



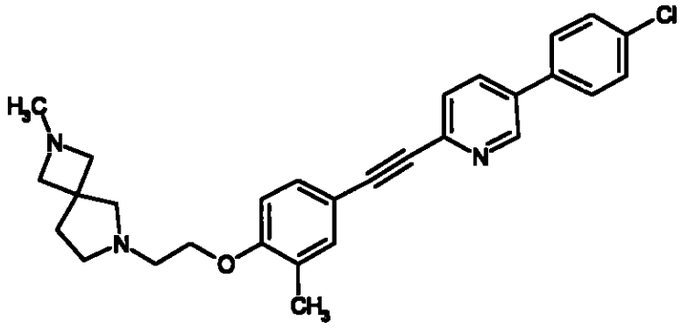
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(3,5–dimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–3–metil–feniletinil}–piridina

97.



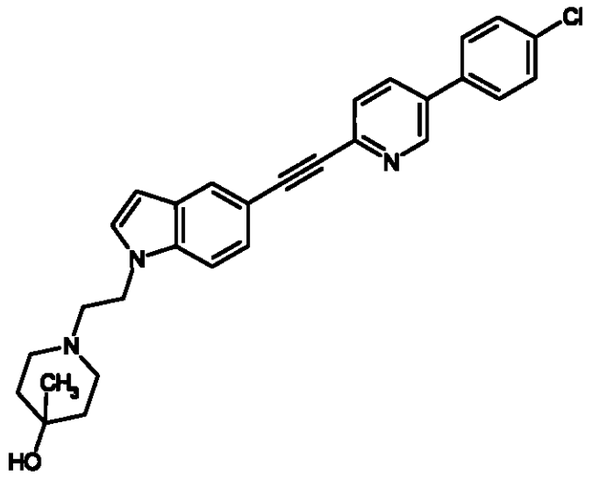
cis–2–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–decahidro–isoquinolina

98.



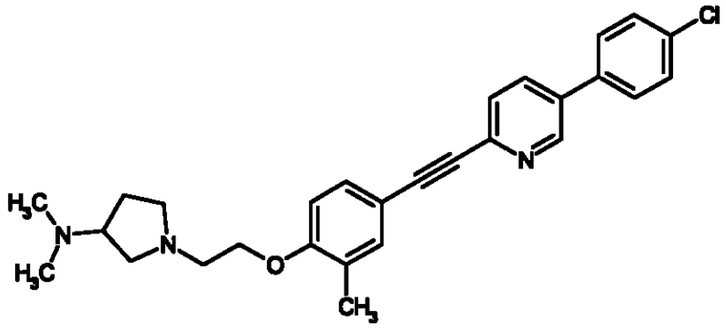
6–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–2–metil–2,6–diaza–espiro[3,4]octano

99.



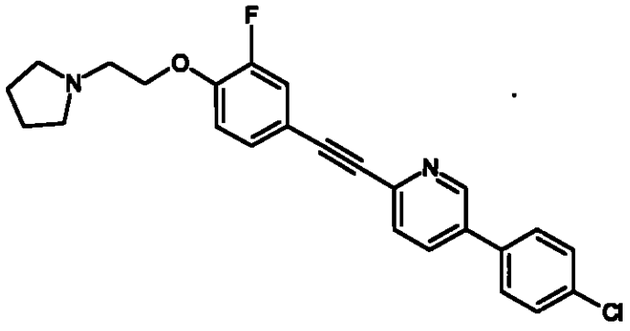
1–(2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etil)–4–metil–piperidin–4–ol

100.



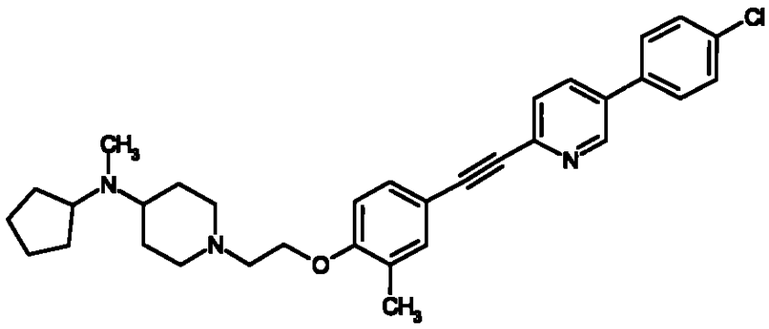
[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–il]–dimetil–amina

101.



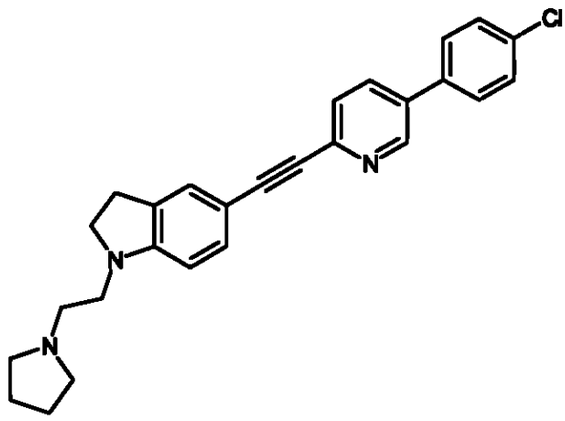
5–(4–cloro–fenil)–2–[3–fluoro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

102.



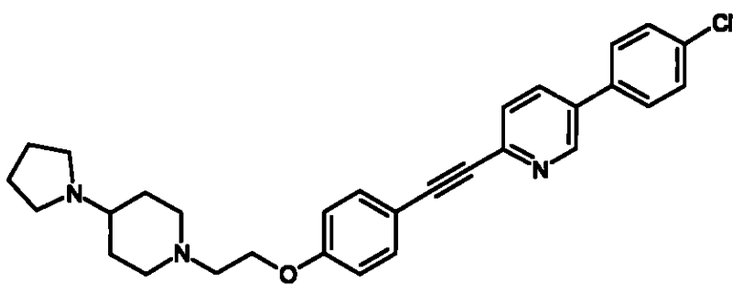
[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–ciclopentil–metil–amina

103.



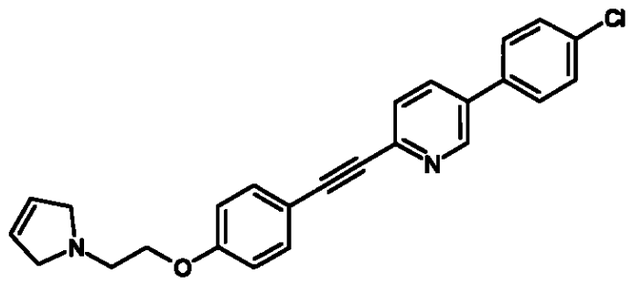
5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1H–indol

104.



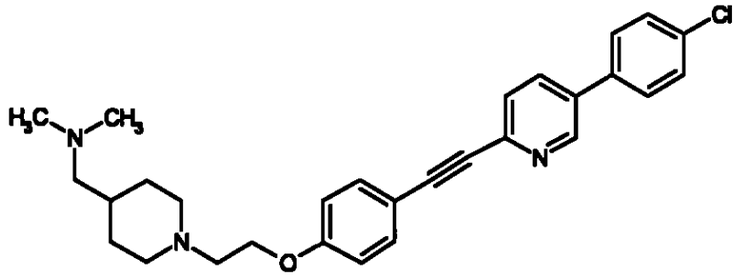
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–pirrolidin–1–il–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

105.



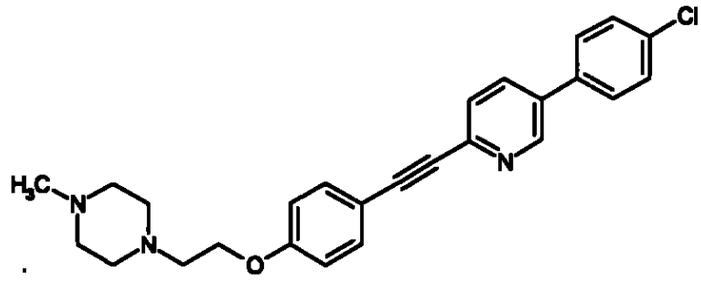
5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,5–dihidro–pirrol–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

106.



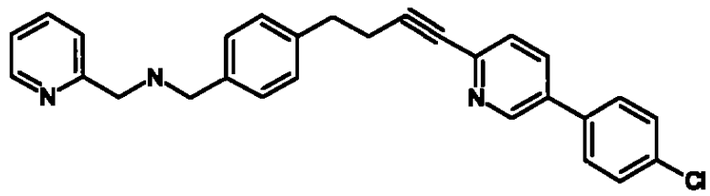
[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ilmetil]–dimetil–amina

107.



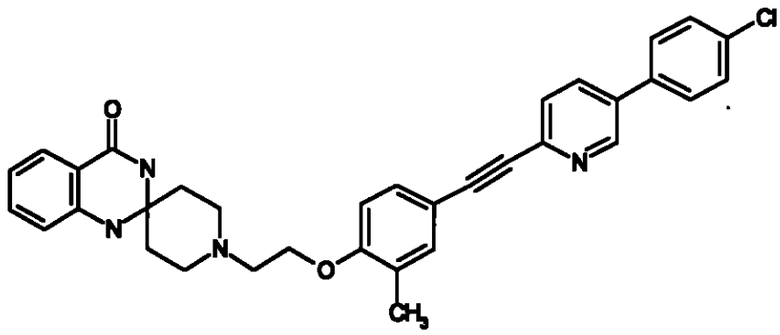
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–4–metil–piperazina

108.



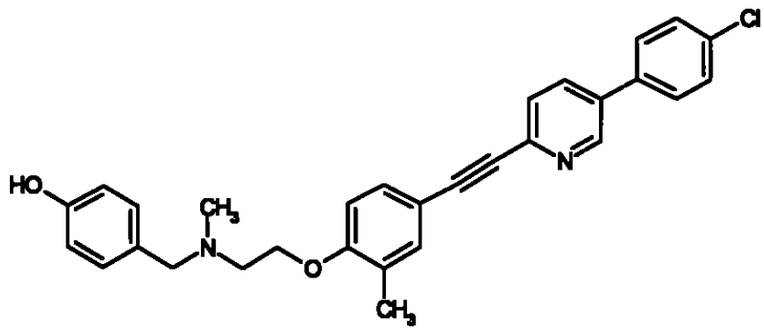
(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–piridin–2–ilmetil–amina

109.



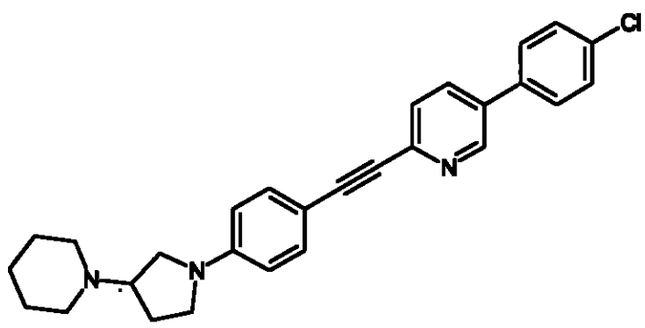
1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–espiro[piperidin–4,2'(1H')–quinazolin]–4'(3'H)ona

110.



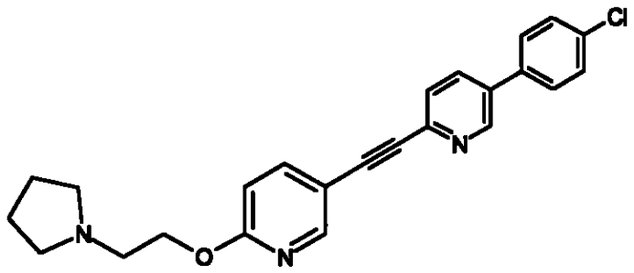
4–{[(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–metil–amino]–metil}–fenol

111.



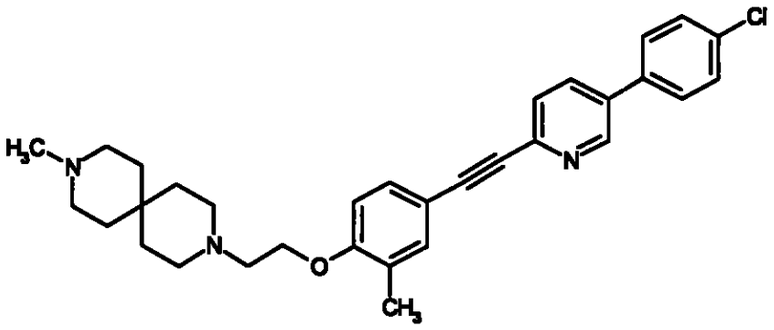
5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–piperidin–1–il–pirrolidin–1–il)–feniletinil]–piridina

112.



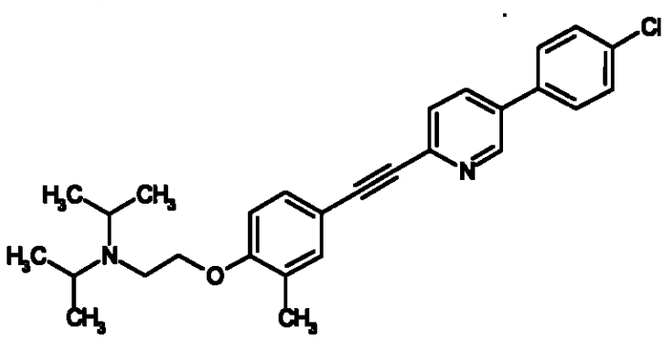
5–(4–cloro–fenil)–2–[2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirid–5–il–etinil]–piridina

113.



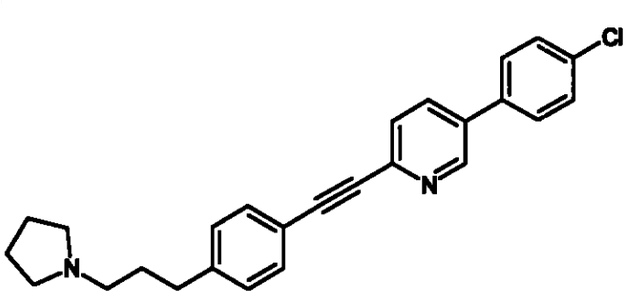
3–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–9–metil–3,9–diaza–espiro[5,5]undecano

114.



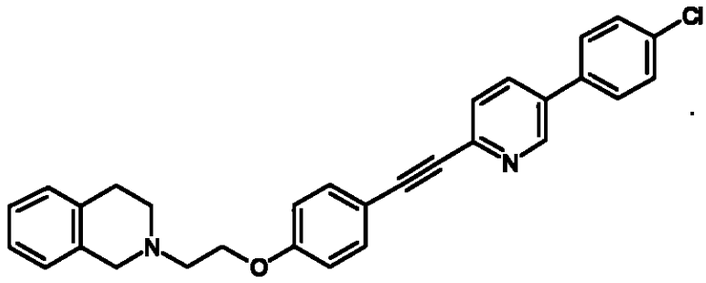
(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–diisopropil–amina

115.



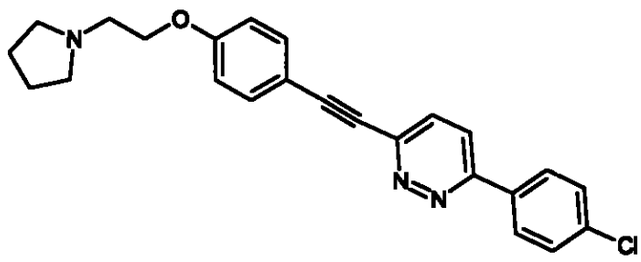
5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–pirrolidin–1–il–propil)–feniletinil]–piridina

116.



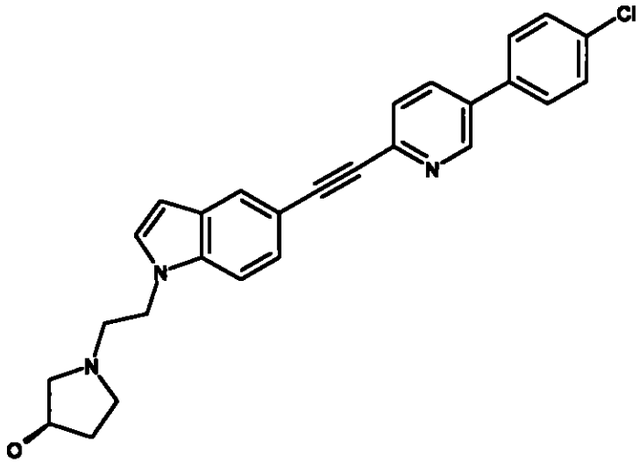
2–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolina

117.



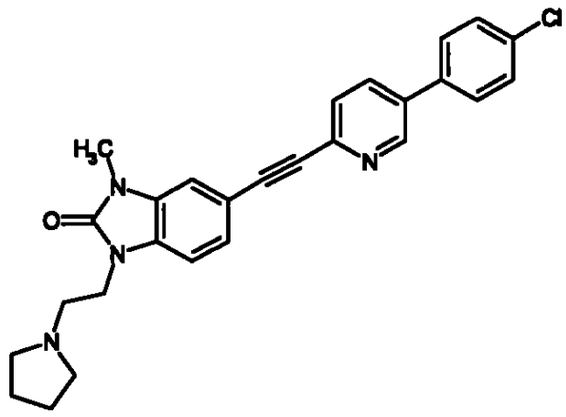
3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridazina

118.



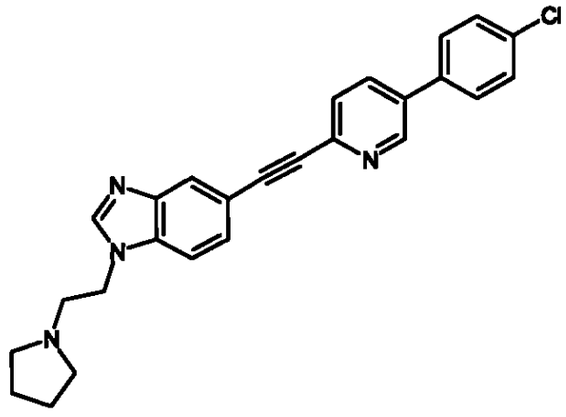
(R)–1–(2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etil)–pirrolidin–3–ol

119.



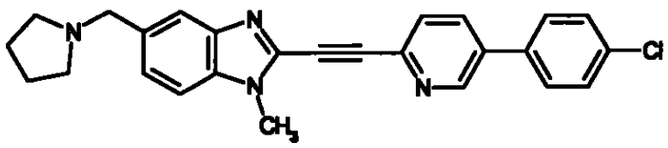
5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona

120.



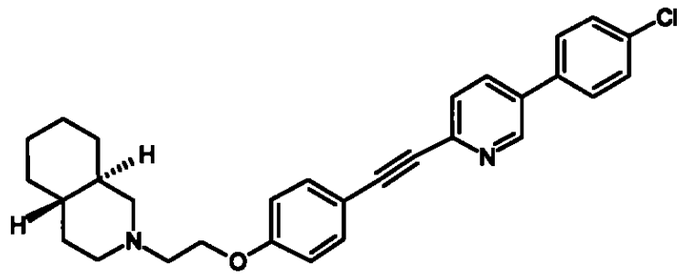
5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1H–benzoimidazol

121.



2–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1H–benzoimidazol

122.



trans–2–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–decahidro–isoquinolina

incluyendo sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

A continuación se definen más detalladamente términos que son usados antes o después de la descripción de los compuestos de la invención.

La expresión halógeno designa un átomo seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br y I, en especial F, Cl y Br.

La expresión alquilo C_{1-n}, donde n posee un valor de 3 a 8, significa un grupo hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado con 1 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos comprenden metilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, butilo, iso–butilo, sec–butilo, ter–butilo, n–pentilo, iso–pentilo, neo–pentilo, ter–pentilo, n–hexilo, iso–hexilo, etc.

La denominación alquileno C_{1-n}, donde n puede tener un valor de 1 a 8, significa un puente hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado de 1 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos comprenden metileno (–CH_2–), etileno (–CH_2–CH_2–), 1–metil–etileno (–$CH(CH_3)$–CH_2–), 1,1–dimetil–etileno (–$C(CH_3)_2$–CH_2–), n–prop–1,3–ileno (–CH_2–CH_2–CH_2–), 1–metilprop–1,3–ileno (–$CH(CH_3)$–CH_2–CH_2–), 2–metilprop–1,3–ileno (–CH_2–$CH(CH_3)$–CH_2–), etc., así como las correspondientes formas simétricas especulares.

El término alquenilo C_{2-n}, donde n posee un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un enlace doble C=C. Los ejemplos de tales grupos comprenden vinilo, 1–propenilo, 2–propenilo, iso–propenilo, 1–butenilo, 2–butenilo, 3–butenilo, 2–metil–1–propenilo, 1–pentenilo, 2–pentenilo, 3–pentenilo, 4–pentenilo, 3–metil–2–butenilo, 1–hexenilo, 2–hexenilo, 3–hexenilo, 4–hexenilo, 5–hexenilo, etc.

El término alquinilo C_{2-n}, donde n posee un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un enlace triple

C≡C. Los ejemplos de tales grupos comprenden etinilo, 1–propinilo, 2–propinilo, iso–propinilo, 1–butinilo, 2–butinilo, 3–butinilo, 2–metil–1–propinilo, 1–pentinilo, 2–pentinilo, 3–pentinilo, 4–pentinilo, 3–metil–2–butinilo, 1–hexinilo, 2–hexinilo, 3–hexinilo, 4–hexinilo, 5–hexinilo, etc.

El término alcoxi C_{1-n} designa un grupo alquil C_{1-n}–O–, donde alquilo C_{1-n} es tal como se definió con anterioridad. Los ejemplos de tales grupos comprenden metoxi, etoxi, n–propoxi, iso–propoxi, n–butoxi, iso–butoxi, sec–butoxi, ter–butoxi, n–pentoxi, iso–pentoxi, neo–pentoxi, ter–pentoxi, n–hexoxi, iso–hexoxi, etc.

El término C_{1-n}–alquiltio designa un grupo alquilo C_{1-n}–S–, donde alquilo C_{1-n} es tal como se definió con anterioridad. Los ejemplos de tales grupos comprenden metiltio, etiltio, n–propiltio, iso–propiltio, n–butiltio, iso–butiltio, sec–butiltio, ter–butiltio, n–pentiltio, iso–pentiltio, neo–pentiltio, ter–pentiltio, n–hexiltio, iso–hexiltio, etc.

El término alquilcarbonilo C_{1-n} designa un grupo alquil C_{1-n}–C(=O)–, donde alquilo C_{1-n} es tal como se definió con anterioridad. Los ejemplos de tales grupos comprenden metilcarbonilo, etilcarbonilo, n–propilcarbonilo, iso–propilcarbonilo, n–butilcarbonilo, iso–butilcarbonilo, sec–butilcarbonilo, ter–butilcarbonilo, n–pentilcarbonilo, iso–pentilcarbonilo, neo–pentilcarbonilo, ter–pentilcarbonilo, n–hexilcarbonilo, iso–hexilcarbonilo, etc.

El término cicloalquilo C_{3-n} designa un grupo saturado mono, bi, tri o espirocarbocíclico con 3 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclododecilo, biciclo[3,2,1.]octilo, espiro[4,5]decilo, norpinilo, norbornilo, norcarilo, adamantilo, etc. Con preferencia, el término cicloalquilo C_{3-7} comprende grupos monocíclicos saturados.

El término cicloalquenilo C_{3-n} designa un grupo monoinsaturado mono, bi, tri o espirocarbocíclico con 5 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos comprenden ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, etc.

El término cicloalquilcarbonilo C_{3-n} designa un grupo cicloalquil C_{3-n}–C(=O)–, donde cicloalquilo C_{3-n} es tal como se definió con anterioridad.

El término arilo designa un sistema de anillos carbocíclicos aromáticos como, por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, bifenilenilo, etc. Un significado especialmente preferido de "arilo" es fenilo.

El término ciclo–alquilenimino C_{3-7} designa un anillo de 4 a 7 miembros que presenta 3 a 7 unidades de metileno y un grupo imino, donde la unión con el radical de la molécula se realiza a través de un grupo imino.

El término ciclo–alquilenimino C_{3-7}–carbonilo designa un anillo ciclo–alquilenimino C_{3-7} definido con anterioridad, el cual está unido a través del grupo imino con un grupo carbonilo.

El término heteroarilo usado en esta solicitud designa un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos que, además de al menos un átomo de C, también comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y/o S. Los ejemplos de tales grupos son furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3–triazolilo, 1,3,5–triazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3–triazinilo, 1,2,4–triazinilo, 1,3,5–triazinilo, 1,2,3–oxadiazolilo, 1,2,4–oxadiazolilo, 1,2,5–oxadiazolilo, 1,3,4–oxadiazolilo, 1,2,3–tiadiazolilo, 1,2,4–tiadiazolilo, 1,2,5–tiadiazolilo, 1,3,4–tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (tianaftenilo), indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxilinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, etc. El término heteroarilo comprende también los sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos parcialmente hidrogenados, en especial los que se enumeran con anterioridad. Los ejemplos de tales sistemas de anillos parcialmente hidrogenados son 2,3–dihidrobenzofuranilo, pirolinilo, pirazolinilo, indolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo, etc. Con preferencia especial, el heteroarilo significa un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico.

Los términos como aril–alquilo C_{1-n}, heteroaril–alquilo C_{1-n}, etc. designan alquilo C_{1-n}, tal como se definió con anterioridad, que está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo.

Algunos de los términos enumerados con anterioridad pueden utilizarse varias veces en la definición de una fórmula o grupo y poseen en cada caso, en forma independiente entre sí, uno de los significados indicados.

El término "grupo carbocíclico insaturado" o "grupo heterocíclico insaturado", tal como se usa sobre todo en la definición del grupo Cy, comprende, además de los grupos completamente no saturados, también los correspondientes grupos sólo parcialmente no saturados, sobre todo grupos mono y diinsaturados.

El término "opcionalmente sustituido" usado en esta solicitud significa que el grupo designado de esta manera está no sustituido o mono o polisustituido con los

sustituyentes indicados. En caso de que el grupo en cuestión esté polisustituido, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El átomo de H de un grupo carboxi existente o un átomo de H unido a un átomo de N (grupo imino o amino) puede estar reemplazado en cada caso por un radical escindible in vivo. Por radical escindible in vivo unido a un átomo de N se entiende, por ejemplo, un grupo hidroxi, un grupo acilo como el grupo benzoílo o piridinoílo o un grupo alcanoílo C_{1-16} como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo o hexanoílo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-16} como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter.–butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil–alcoxicarbonilo C_{1-6} como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxicarbonilo, un grupo alquilsulfonil C_{1-3}–alcoxicarbonilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-3}–alcoxi C_{2-4}–alcoxicarbonilo C_{2-4} o $R_eCO–O–(R_fCR_g)–O–CO–$, en el cual

R_e es un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7}, fenilo o fenil–alquilo C_{1-3},

R_f es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7} o fenilo y

R_g es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o $R_eCO–O–(R_fCR_g)–O–$, en el cual R_e a R_g se definen tal como se mencionó con anterioridad,

donde además, para un grupo amino, se tiene en cuenta el grupo ftalimido, donde los radicales éster mencionados previamente también pueden usarse como grupo convertible in vivo en un grupo carboxi.

Los radicales y sustituyentes descritos con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos con flúor. Los radicales alquilo fluorados de preferencia son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. Los radicales alcoxi fluorados de preferencia son fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi. Los grupos alquilsulfinilo y alquilsulfonilo fluorados de preferencia son trifluorometilsulfinilo y trifluorometilsulfonilo.

Los compuestos de fórmula general I de la invención pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos como, por ejemplo, funciones amino. Por este motivo, los compuestos de fórmula general I pueden existir como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos de uso farmacéutico como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o como sales con bases de uso farmacéutico como hidróxidos de metales

alcalinos o alcalinotérreos o carbonatos, hidróxidos de cinc o amonio o aminas orgánicas como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, trietanolamina y similares.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis en principio conocidos. Con preferencia, los compuestos se obtienen de acuerdo con los procedimientos de preparación de la invención descritos con anterioridad y detallados a continuación.

En los siguientes esquemas de reacción A y B que figuran a continuación de los compuestos de la invención está representada la síntesis de los compuestos de la invención A.5 y B.5, donde R^1, R^2, X, Y, Z, W, A y B presenta uno de los significados descritos con anterioridad. En el esquema de reacción A, el grupo Y tiene el significado de un grupo arilo o heteroarilo, mientras que en el esquema de reacción B el grupo A significa un grupo arilo o heteroarilo. Hal significa cloro, bromo o yodo, en especial bromo o yodo, con preferencia especial, yodo.

De acuerdo con el esquema de reacción A se convierte un compuesto halogenado A.1 con el compuesto de alquino A.2 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 a 1 : 1,5 en una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado.

Una cantidad preferida en este caso de yoduro de cobre (I) oscila en el rango de 1 a 15 % en moles, en especial de 5 a 10 % en moles referido al educto A.1.

Los catalizadores de paladio apropiados son, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$. El catalizador de paladio se aplica preferentemente en una cantidad de 1 a 15 % en moles, en especial de 5 a 10 % en moles referido al educto A.1.

Las bases apropiadas son, en especial, aminas como, por ejemplo, trietilamina o etildiisopropilamina, así como Cs_2CO_3. La base se aplica preferentemente al menos en una cantidad equimolar respecto del educto A.1, en exceso o también como solvente. Además, son solventes apropiados la dimetilformamida o los éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, incluyendo sus mezclas. La reacción se lleva a cabo en un período de aproximadamente 2 a 24 horas en un rango de temperaturas de aproximadamente 20 a 90°C.

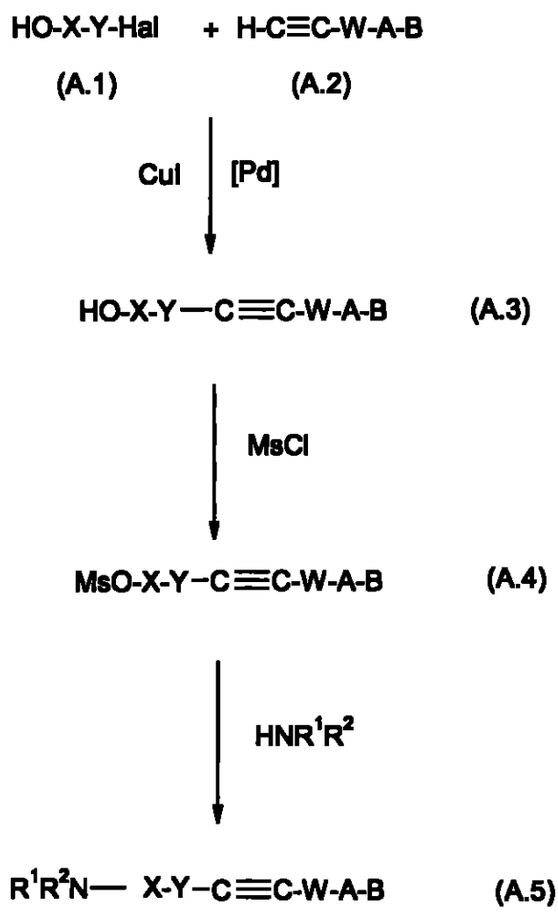
El compuesto de alquino A.3 obtenido se hace reaccionar en forma directa o luego de una elaboración previa con cloruro de metansulfonilo para formar el derivado de metansulfonato A.4. Las condiciones de reacción que deben respetarse son conocidas como tales para el especialista en el arte. Los solventes ventajosos son

hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, diclorometano. Las temperaturas de reacción apropiadas oscilan usualmente en un rango de 0 a 30°C.

La solución de reacción que contiene el derivado de metansulfonato A.4 o el derivado de metansulfonato A.4 purificado, disuelto en un solvente apropiado, se hace reaccionar con una amina H–NR^1R^2 para dar el producto final A.5 y luego se purifica en forma opcional. Si la amina H–NR^1R^2 posee otra función amina primaria o secundaria, se proveerá antes ventajosamente con un grupo de protección que luego puede volverse a escindir una vez finalizada la reacción, utilizando los procedimientos conocidos en la bibliografía. El producto obtenido de esta manera puede convertirse, por ejemplo, por reacción con un ácido correspondiente en la forma salina. Una relación molar preferida en este caso del derivado A.4 respecto del amino compuesto oscila en el rango de 1,5 : 1 a 1 : 1,5. Los solventes apropiados son dimetilformamida o los éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, incluyendo sus mezclas.

La reacción para formar el producto A.5 se lleva a cabo ventajosamente en un rango de temperaturas de aproximadamente 20 a 90°C.

Esquema de reacción A:

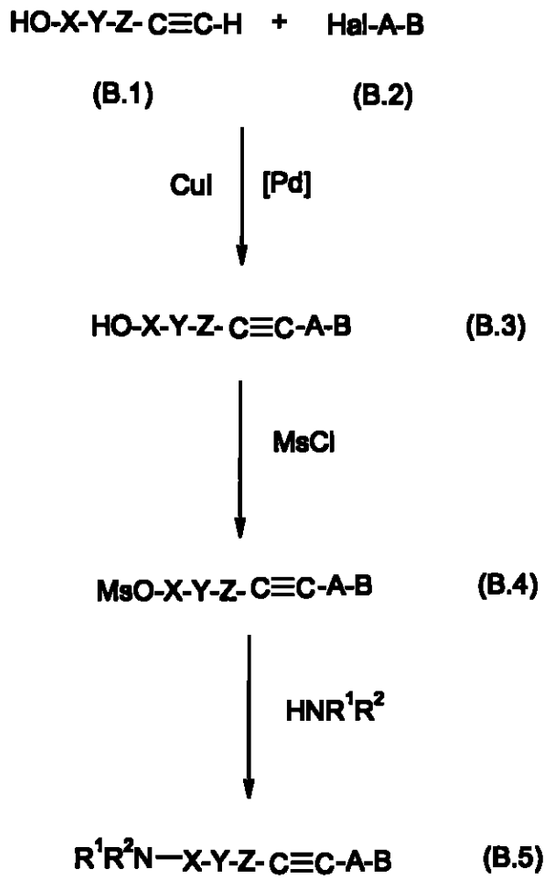


De acuerdo con el esquema de reacción B se hace reaccionar el compuesto halogenado B.2 con el compuesto de alquino B.1 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 en una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado. Pueden extraerse los datos de las condiciones de reacción apropiadas, incluyendo catalizadores, bases y solventes, de los comentarios acerca del esquema de reacción A.

El compuesto alquino B.3 obtenido se hace reaccionar en forma directa o luego de una purificación previa con cloruro de metansulfonilo para formar el derivado de metansulfonato B.4. Las condiciones de reacción que deben cumplirse en este caso deben extraerse nuevamente de lo antedicho respecto del esquema A.

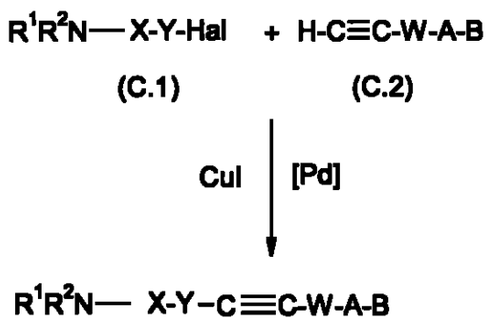
La solución de reacción que contiene el derivado de metansulfonato B.4 o el derivado purificado de metansulfonato B.4, disuelto en un solvente apropiado, se convierte con una amina $H–NR^1R^2$ en el producto final B.5 y luego se purifica de manera opcional. También aquí se aplican las formas de realización del esquema A.

Esquema de reacción B:



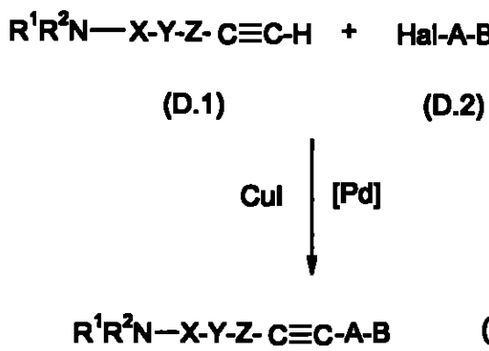
De acuerdo con el otro esquema de reacción C se hace reaccionar el compuesto halogenado C.1 con el compuesto de alquino C.2 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 a 1 : 1,5 en una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado en forma directa para formar el producto C.3. Pueden extraerse los datos de las condiciones de reacción apropiadas, incluyendo catalizadores, bases y solventes, de los comentarios acerca del esquema de reacción A.

Esquema de reacción C:



En el esquema de reacción D está representada una síntesis alternativa al respecto. Según ella, el compuesto halogenado D.2 se hace reaccionar con el compuesto de alquino D.1 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 a 1 : 1,5 en una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado en forma directa para formar el producto D.3. También aquí pueden extraerse los datos de las condiciones de reacción apropiadas, incluyendo catalizadores, bases y solventes, de los comentarios respecto del esquema de reacción A.

Esquema de reacción D:



Las reacciones según los esquemas A, B, C y D pueden llevarse a cabo especialmente de modo ventajoso con los correspondientes compuestos yodados A.1, B.2, C.1 o D.2. Para el caso de que Hal signifique bromo en los compuestos A.1, B.2, C.1 o D.2, es ventajoso convertirlo previamente en el correspondiente compuesto yodado. Un procedimiento particularmente ventajoso es la reacción de arilos de Finkelstein (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper–Catalized Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844–14845). De esta manera puede convertirse, por ejemplo, el compuesto halogenado A.1, B.2, C.1 o D.2 con yoduro de sodio en

presencia de *N,N'*–dimetil–etilendiamina y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado para formar el correspondiente compuesto yodado. Una relación molar ventajosa en este caso del compuesto halogenado respecto del yoduro de sodio es de 1 : 1,8 a 1 : 2,3. La *N,N'*–dimetil–etilendiamina se aplica ventajosamente en una relación molar de 10 a 30 % en moles respecto del compuesto halogenado A.1, B.2, C.1 o D.2. Las cantidades preferidas de yoduro de cobre (I) varían en el rango de 5 a 20 % en moles respecto del compuesto halogenado A.1, B.2, C.1 o D.2. Un solvente apropiado en este caso es, por ejemplo, el 1,4–dioxano. Las temperaturas de reacción apropiadas varían en el rango de aproximadamente 20 a 110°C. La reacción finaliza esencialmente a las 2 – 72 horas.

Los compuestos de la invención también pueden obtenerse ventajosamente según los procedimientos descritos en los ejemplos que figuran a continuación, pudiendo combinarse a tal fin con los procedimientos conocidos en la bibliografía o los conocidos por el especialista.

Los compuestos estereoisoméricos de fórmula (I) pueden separarse en principio por métodos usuales. La separación de cada uno de los diastereómeros resulta en virtud de sus diversas propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, por cristalización fraccionada a partir de solventes apropiados, por cromatografía líquida a alta presión o cromatografía en columna, usando fases quirales o, con preferencia, fases estacionarias aquirales.

La separación de los racematos que entran dentro de la fórmula general (I) se obtiene, por ejemplo, por HPLC en fases estacionarias quirales apropiadas (por ejemplo, Chiral AGP, Chiralpak AD). Los racematos que contienen una función básica o ácida, pueden separarse también a través de las sales diastereómeras ópticamente activas, que se producen por reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)– o (–)–tartárico, ácido (+)– o (–)–diacetiltartárico, (+)– o (–)–monometiltartrato o ácido (+)–alcanforsulfónico, o una base ópticamente activa, por ejemplo, con (*R*)–(+)–1–feniletilamina, (*S*)–(–)–1–feniletilamina o (*S*)–brucina.

Según un procedimiento usual para la separación de isómeros, el racemato de un compuesto de fórmula general (I) se hace reaccionar con uno de los ácidos o bases ópticamente activos indicados con anterioridad en cantidad equimolar en un solvente y se separan las sales cristalinas obtenidas, diastereómeras, ópticamente activas, utilizando su diferente solubilidad. Esta reacción puede llevarse a cabo en cualquier tipo de solventes, siempre que presenten una suficiente diferencia en cuanto a la solubilidad de las sales. Con preferencia se usan metanol, etanol o sus mezclas, por

ejemplo, en una relación en volumen de 50:50. Luego se disuelve cada una de las sales ópticamente activas en agua, se neutraliza cuidadosamente con una base como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o con un ácido apropiado, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido o ácido metansulfónico acuoso y, de esta manera se obtiene el compuesto libre correspondiente en la forma (+)– o (–).

Sólo el enantiómero (*R*) o (*S*) o una mezcla de dos compuestos diastereoméricos ópticamente activos que entran dentro de la fórmula general (I) se obtiene también realizando las síntesis antes descritas con cada uno de los componentes de reacción apropiados con configuración (*R*) o (*S*).

Tal como se mencionó con anterioridad, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales, sobre todo para el uso farmacéutico en sus sales de tolerancia fisiológica y farmacológica. Estas sales pueden existir, por un lado, como sales de adición con ácidos de tolerancia fisiológica y farmacológica de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otro lado, el compuesto de fórmula (I) en el caso de hidrógeno acídico también puede convertirse por transformación con bases inorgánicas en sales de tolerancia fisiológica y farmacológica con catones de metales alcalinos o alcalinotérreos como contralón. Para obtener las sales de adición con ácidos se tienen en cuenta, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además pueden emplearse mezclas de los ácidos previamente mencionados. Para obtener las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos del compuesto de fórmula (I) con hidrógeno unido acídicamente se tienen en cuenta, con preferencia, los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, donde se prefieren los hidróxidos y los hidruros de los metales alcalinos, en especial de sodio y potasio, prefiriéndose en particular el hidróxido de sodio y de potasio.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales de tolerancia fisiológica, poseen una acción como antagonistas del receptor de la HCM, sobre todo del receptor de la HCM–1, y muestran buena afinidad en estudios de unión a receptores de HCM. Los sistemas de ensayos farmacológicos para propiedades antagónicas de HCM son descritos en la parte experimental que figura a continuación.

Como antagonistas del receptor de HCM son apropiados los compuestos de la invención, ventajosamente como ingredientes farmacéuticos activos para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades que son provocados por HCM o que

están relacionados causalmente con HCM. En general, los compuestos de la invención presentan una baja toxicidad, una buena capacidad de absorción oral y transitividad intracerebral, sobre todo un buen acceso al cerebro.

Por ello, los antagonistas de HCM, que al menos presentan un compuesto de la invención, son apropiados especialmente en mamíferos como, por ejemplo, ratas, ratones, cobayos, conejos, perros, gatos, ovejas, caballos, cerdos, vacas, monos y seres humanos, para el tratamiento y/o la profilaxis de síntomas y/o enfermedades que son ocasionados por HCM o que están en otra relación causal con HCM.

Las enfermedades que son ocasionadas por HCM o que están en otra relación causal con HCM, son sobre todo trastornos metabólicos como, por ejemplo, obesidad, y trastornos alimentarios como, por ejemplo, bulimia, incluyendo bulimia nerviosa. La indicación obesidad comprende sobre todo obesidad exógena, obesidad hiperinsulínica, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del tronco, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, obesidad central. Además, en esta área de indicación también deben mencionarse la caquexia, anorexia e hiperfagia.

Los compuestos de la invención sobre todo son apropiados para reducir el hambre, moderar el apetito, controlar el comportamiento alimentario y/o provocar una sensación de saciedad.

Más allá de ello, también pertenecen a las enfermedades que son ocasionadas por HCM o que están en otra relación causal con HCM, la hiperlipidemia, celulitis, acumulación de grasa, mastocitosis maligna, mastocitosis sistémica, trastornos emocionales, trastornos afectivos, depresiones, estados de angustia, trastornos reproductivos, trastornos sexuales, trastornos de la memoria, epilepsia, formas de demencia y trastornos hormonales.

Los compuestos de la invención también son apropiados como ingredientes activos para la profilaxis y/o el tratamiento de otras enfermedades y/o trastornos, sobre todo de aquellos que acompañan a la obesidad como, por ejemplo, diabetes, diabetes mellitus, sobre todo diabetes de tipo II, hiperglucemia, sobre todo hiperglucemia crónica, complicaciones diabéticas, incluyendo retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, etc., resistencia a la insulina, tolerancia patológica a la glucosa, encefalorragia, insuficiencia cardíaca, afecciones cardiocirculatorias, en especial arterioesclerosis e hipertensión, artritis y gonitis.

Los antagonistas de HCM y formulaciones de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con una terapia alimentaria como, por ejemplo, una terapia de diabetes alimentaria, y ejercicio.

Otra área de indicación para la cual son apropiados ventajosamente los compuestos de la invención, es la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos miccionales como, por ejemplo, incontinencia urinaria, vejiga urinaria hiperactiva, deseos de orinar, nicturia, enuresis, donde la vejiga hiperactiva y los deseos de orinar no necesitan estar asociados con una hiperplasia benigna de próstata.

La dosis necesaria para lograr el efecto correspondiente es convenientemente en una administración intravenosa o subcutánea de 0,001 a 30 mg/kg de peso corporal, con preferencia de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, y en una administración oral, nasal o inhalativa, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal, con preferencia 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal, en cada caso 1 a 3 veces por día.

Para ello, pueden elaborarse los compuestos de fórmula general I preparados de acuerdo con la invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias activas, tal como se describen más adelante con mayor detalle, junto con uno o varios excipientes, vehículos inertes y/o diluyentes usuales de tolerancia fisiológica, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido graso como grasa dura o sus mezclas apropiadas, en preparaciones galénicas usuales como comprimidos, grageas, cápsulas, obleas, polvos, granulados, soluciones, emulsiones, jarabes, aerosoles para inhalación, ungüentos, supositorios.

Además de medicamentos, la invención comprende también composiciones que contienen al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención además de opcionalmente uno o varios excipientes de tolerancia fisiológica. Tales composiciones pueden ser por ejemplo comestibles que pueden ser sólidos o líquidos, en los cuales se elaboró el compuesto de la invención.

Para las combinaciones mencionadas con anterioridad se tienen en cuenta como otras sustancias activas especialmente aquellas que potencian, por ejemplo, la acción terapéutica de un antagonista de HCM de la invención en cuanto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten una reducción de la dosis de un antagonista de HCM de la invención. Con preferencia, se seleccionan una o varias sustancias activas del grupo compuesto por:

ingredientes activos para el tratamiento de la diabetes,
ingredientes activos para el tratamiento de complicaciones diabéticas,
ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, con preferencia otros distintos de los antagonistas de HCM,
ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión,
ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo la arterioesclerosis,
ingredientes activos para el tratamiento de la artritis,
ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia,
ingredientes activos para el tratamiento de depresiones.

A continuación se detallan las clases de ingredientes activos mencionados en base a ejemplos.

Los ejemplos de ingredientes activos para el tratamiento de diabetes son sensibilizantes de insulina, aceleradores de la secreción de insulina, biguanidas, insulinas, inhibidores de la α–glucosidasa, agonistas de β3–adrenorreceptores.

Los sensibilizantes de insulina comprenden pioglitazonas y sus sales (con preferencia, clorhidratos), troglitazonas, rosiglitazonas y sus sales (con preferencia, maleatos), JTT–501, GI–262570, MCC–555, YM–440, DRF–2593, BM–13–1258, KRP–297, R–119702, GW–1929.

Los aceleradores de la secreción de insulina comprenden sulfonilureas, como, por ejemplo, tolbutamidas, cloropropamidas, tolzamidas, acetohexamidas, gliclopiramidas y sus sales de amonio, glibenclamidas, gliclazidas, glimepiridas. Otros ejemplos de aceleradores de la secreción de insulina son repaglinidas, nateglinidas, mitiglinidas (KAD–1229), JTT–608.

Las biguanidas comprenden metformina, buformina, fenformina.

Las insulinas comprenden insulinas obtenidas de animales, sobre todo de vacunos y cerdos, insulinas humanas semisintéticas que se sintetizan enzimáticamente a partir de insulina obtenida de animales, insulina humana que se obtiene por técnicas genéticas, por ejemplo, de Escherichia coli o levaduras. Además se entiende por insulina la insulina–cinc (que contiene 0,45 a 0,9 % en peso de cinc) y protamina–insulina–cinc obtenida a partir de cloruro de cinc, sulfato de protamina e insulina. Más allá de ello, la insulina puede obtenerse a partir de fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS–1, etc.).

La insulina también puede comprender diversas clases, por ejemplo, respecto del tiempo de acción y duración del efecto ("tipo de acción ultrainmediata", "tipo de

acción inmediata", "tipo de dos fases", "tipo intermedio", "tipo de acción prolongada", etc.), que se seleccionan en función del estado patológico del paciente.

Los inhibidores de la α–glucosidasa comprenden acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitatos.

Los agonistas del β3–adrenorreceptor comprenden AJ–9677, BMS–196085, SB–226552, AZ40140.

Otros ingredientes activos mencionados para el tratamiento de la diabetes comprenden ergoset, pramlintida, leptina, BAY–27–9955 e inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, inhibidores de la proteína–tirosina–fosfatasa 1B, inhibidores de la dipeptidil–proteasa, glipizida, gliburida.

Los ingredientes activos para el tratamiento de complicaciones diabéticas comprenden, por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de glutationes, inhibidores de la proteína–quinasa C.

Los inhibidores de la aldosa reductasa son, por ejemplo, toruiestato, eparlestato, imirestato, zenarestato, SNK–860, zoporestato, ARI–50i, AS–3201.

Un ejemplo de inhibidores del glutatión es la pimagedina.

Los inhibidores de la proteína–quinasa C son, por ejemplo, NGF, LY–333531.

Otros ingredientes activos a los mencionados con anterioridad para el tratamiento de complicaciones diabéticas comprenden alprostadilo, clorhidrato de tiaprida, cilostazol, clorhidrato de mexiletina, eicosapentoato de etilo, memantina, pimagedina (ALT–711).

Los ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, con preferencia, diferentes a los antagonistas de HCM, comprenden inhibidores de lipasas y anoréxicos.

Un ejemplo preferido de un inhibidor de lipasas es el orlistato.

Los ejemplos de anoréxicos preferidos son fentermina, mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, bayamina, (S)–Sibutramina, SR–141716, NGD–95–1.

Otros ingredientes activos diferentes a los mencionados con anterioridad para el tratamiento de la obesidad comprenden lipstatina.

Además, a los fines de esta solicitud respecto del grupo de ingredientes activos de los ingredientes activos antiobesidad también se cuentan los anoréxicos, donde deben destacarse los β_3–agonistas, los ingredientes activos tiroliméticos y los antagonistas de NPY. El alcance de las sustancias que se tienen en cuenta como agentes antiobesidad/ingredientes activos anoréxicos de preferencia se indica a modo

de ejemplo por medio de la siguiente lista: fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un agonista de colecistoquinina A (a continuación denominada CCK–A), un inhibidor de la recaptación de monoaminas (como, por ejemplo, sibutramina), un ingrediente activo simpatomimético, un ingrediente activo serotonérgico (como, por ejemplo, dexfenfluramina o fenfluramina), un antagonista de dopamina (como, por ejemplo, bromocriptina), un agonista o mimético receptor de hormonas estimulantes de melanocitos, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos, un antagonista de receptores de canabinoides, un antagonista de HCM, la proteína OB (a continuación denominada leptina), un análogo de la leptina, un agonista del receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor o reductor de lipasa GI (como, por ejemplo, orlistato). Otros anoréxicos comprenden agonistas de bombesina, deshidroepiandrosterona o sus análogos, agonistas y antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión de urocortina, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón como, por ejemplo, exendina y factores neurotróficos ciliares como, por ejemplo, axoquinas.

Los ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión comprenden inhibidores de la enzima transformadora de la angiotensina, antagonistas de calcio, abridores de los canales de potasio, antagonistas de la angiotensina II.

Los inhibidores de la enzima transformadora de la angiotensina comprenden captoprilo, enalaprilo, alaceprilo, delaprilo (clorhidrato), lisinoprilo, imidaprilo, benazeprilo, cilazaprilo, temocaprilo, trandolaprilo, manidipina (clorhidrato).

Los ejemplos de los antagonistas del calcio son nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina.

Los abridores de los canales de potasio comprenden levcromakalima, L–27152, AL0671, NIP–121.

Los antagonistas de la angiotensina II comprenden telmisartano, losartano, candesartano cilexetilo, valsartano, irbesartano, CS–866, E4177.

Los ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo arterioesclerosis, comprenden inhibidores de la HMG–CoA reductasa, compuestos de fibrato.

Los inhibidores de la HMG–CoA reductasa comprenden pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantilo, cerivastatina, itavastatina, ZD–4522 y sus sales.

Los compuestos de fibrato comprenden bezafibratos, clinofibratos, clofibratos, simfibratos.

Los ingredientes activos para el tratamiento de la artritis comprenden ibuprofeno.

Los ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia comprenden clorodiazepóxido, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromoazepam, lorazepam, alprazolam, fludiazepam.

Los ingredientes activos para el tratamiento de depresiones comprenden fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina.

La dosis para estas sustancias activas es convenientemente de 1/5 de la dosis más baja recomendada de forma usual hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

En otra realización, la invención se refiere también al uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para influir sobre el comportamiento alimentario de un mamífero. Este uso se basa sobre todo en el hecho de que los compuestos de la invención pueden ser apropiados para reducir el hambre, moderar el apetito, controlar el comportamiento alimentario y/o provocar una sensación de saciedad. El comportamiento alimentario se ve influido ventajosamente por el hecho de que se reduce la captación de alimento. Por este motivo, los compuestos de la invención se aplican ventajosamente para reducir el peso corporal. Otra utilización de la invención consiste en impedir un aumento del peso corporal, por ejemplo, en los seres humanos, que con anterioridad habían tomado medidas para bajar de peso y que luego están interesados en conservar el peso corporal reducido. De acuerdo con esta realización, se trata, con preferencia, de un uso no terapéutico. Tal uso no terapéutico puede ser una aplicación cosmética, por ejemplo para modificar el aspecto exterior, o un uso para mejorar el estado general de salud. Los compuestos de la invención se usan con preferencia para mamíferos, sobre todo seres humanos, de manera no terapéutica, que no presentan trastornos diagnósticos del comportamiento alimentario, obesidad, bulimia, diabetes diagnosticados y/o trastornos miccionales diagnosticados, sobre todo incontinencia urinaria. Con preferencia, los compuestos de la invención son apropiados para un uso no terapéutico para seres humanos cuyo índice de peso corporal (BMI = body mass index), que se define como el peso corporal medido en kilogramos dividido por la estatura (en metros) al cuadrado, está por debajo de 30, sobre todo por debajo de 25.

Los siguientes ejemplos deben detallar más la invención:

Observaciones previas:

Para los compuestos preparados, por lo general existen los puntos de fusión, ^{1}H–NMR y/o espectros de masa. Siempre que no se indique de otra manera, se determinaron los valores de R_f usando placas listas de DC con gel de sílice 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, N° de artículo 1.05714) sin saturación de cámara. Los valores de R_f determinados bajo la denominación Alox se determinaron usando placas listas de DC de óxido de aluminio 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, N° de artículo 1.05713) sin saturación de cámara. Las relaciones indicadas en el caso de los eluyentes se refieren a las unidades de volumen de cada uno de los solventes. Las unidades de volumen indicadas en el caso de NH_3 se refieren a una solución concentrada de NH_3 en agua. Para las purificaciones por cromatografía se usa gel de sílice de la empresa Millipore (MATREX™, 35–70 mi). Para las purificaciones por cromatografía se usa Alox (E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63–200 µm, N° de artículo: 1.01097.9050). Los datos de HPLC indicados se midieron bajo los siguientes parámetros::

Columnas analíticas: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) – C18; 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de la columna: 30°C; caudal de flujo: 0,8 ml / min; volumen de inyección: 5 µL; detección a 254 nm (métodos A y B)

Simetría 300 (Waters), 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de la columna: 30°C; caudal de flujo: 0,8 ml / min; volumen de inyección: 5 µL; detección a 254 nm (método C)

Método A: agua:acetonitrilo:ácido fórmico 9:1:0,01; luego 1:9:0,01 durante 9 min

Método B: agua:acetonitrilo:ácido fórmico 9:1:0,01; luego 1:9:0,01 durante 4 min, luego 6 min 1:9:0,01

Método C: agua:acetonitrilo:ácido fórmico 9:1:0,01; luego 1:9:0,01 durante 4 min, luego 6 min 1:9:0,01

Columna preparativa: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) – C18; 3,5 µm; 30 x 100 mm; temperatura de la columna: temperatura ambiente; caudal de flujo: 30 ml / min; detección a 254 nm.

En el caso de las purificaciones por HPLC preparativa, se usan en general los mismos gradientes que se utilizaron para recabar los datos analíticos de la HPLC.

La recolección de los productos se realiza por control de masas, las fracciones que contienen el producto se combinan y se liofilizan.

En caso de que falten más datos para la configuración, queda a juicio propio si se trata de enantiómeros puros o si se produjo una racemización parcial o hasta incluso total.

Antes y después se usan las siguientes abreviaturas:

CDI	carbonildiimidazol
Cyc	ciclohexano
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Fp	punto de fusión
l.vac.	al vacío
MeOH	metanol
PE	éter de petróleo
PPh_3	trifenilfosfina
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado
THF	tetrahidrofurano

Disposición de procedimiento general I (acoplamientos de Sonogashira)

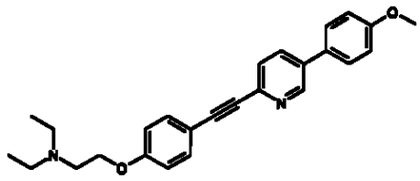
En una atmósfera de argón se vierten en una solución del yoduro o bromuro de arilo o heteroarilo (1,0 eq) y del alquino (1,05 eq) en THF o DMF en forma sucesiva un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ (5 % en moles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 % en moles), $Pd(CH_3CN)Cl_2$ (5 % en moles) o $Pd(dppf)Cl_2$ (5 ó 10 % en moles)), una base apropiada (por ejemplo, carbonato de cesio (1,5 eq) o trietilamina (1,5 eq.)) y CuI (5 ó 10 % en moles). La solución de reacción se agita durante 2–24 hs a temperatura ambiente a 90°C, se filtra y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna o por purificación por HPLC–MS.

Disposición de procedimiento general II (intercambio bromo–yodo)

En una solución del bromuro de arilo o heteroarilo (1,0 eq.) en 1,4–dioxano en argón se vierten en forma sucesiva NaI (2,0 eq), N,N'–dimetil–etilendiamina (0,2 eq.) y CuI (0,1 eq.). La reacción se agita durante 2–72 hs a temperatura ambiente a 110°C y luego se diluye con NH_3. La fase acuosa se extrae con DCM, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. En caso de ser necesario, la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna.

Ejemplo 1

Dietil–{2–[4–[5–(4–metoxi–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi]–etil}–amina



1a [2–(4–bromo–fenoxi)–etil]–dietil–amina

Se calienta una suspensión de 31,4 g (178 mmol) de 4–bromofenol, 30,6 g (178 mmol) de (2–cloro–etil)–dietil–amina (aplicada como clorhidrato) y 61,5 g (445 mmol) de K_2CO_3 en 300 ml de DMF durante 8 hs a 80°C. El solvente se concentra al vacío por evaporación, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavan nuevamente con agua y se secan sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 28,0 g (58% del teórico)

$C_{12}H_{18}BrNO$ (M = 272,187)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1b Dietil–[2–(4–trimetilsililetinil–fenoxi)–etil]–amina

En una atmósfera de nitrógeno se calienta una mezcla de 5,44 g (20 mmol) de [2–(4–bromo–fenoxi)–etil]–dietil–amina, 3,11 ml (22 mmol) de etinil–trimetil–silano, 462 mg (0,4 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 76 mg (0,4 mmol) de CuI en 50 ml de piperidina durante 21 hs a 70°C. El solvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 1,4 g (24% del teórico)

$C_{17}H_{27}NOSi$ (M = 289,497)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 290 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 290

Valor R_f: 0,67 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

1c Dietil–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–amina

En una atmósfera de nitrógeno se mezcla una solución de 1,4 g (4,8 mmol) de dietil–[2–(4– trimetilsililetinil–fenoxi)–etil]–amina en 50 ml de THF con 1,68 g (5,3 mmol) de TBAF y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente

se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH 95:5).

Rendimiento: 0,5 g (47% del teórico)

$C_{14}H_{19}NO$ (M = 217,314)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 218 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 218

Valor R_f: 0,46 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

1d {2–[4–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–dietil–amina

Se calienta una mezcla de 500 mg (2,30 mmol) de dietil–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–amina, 545 mg (2,30 mmol) de 2,5–dibromopiridina, 161 mg (0,23 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 13 mg (0,07 mmol) de CuI, 2 ml de etildiisopropilamina y 2 ml de diisopropilamina en 50 ml de DMF durante 20 hs a 100°C en una atmósfera de nitrógeno. El solvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 200 mg (23% del teórico)

$C_{19}H_{21}BrN_2O$ (M = 373,296)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 373/375 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 373/375

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1e Dietil–{2–{4–[5–(4–metoxi–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–amina

Se calienta una mezcla de 200 mg (0,54 mmol) de {2–[4–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–dietil–amina, 163 mg (1,07 mmol) de ácido 4–metoxi–fenilborónico, 31 mg (0,03 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 0,27 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M en 5 ml de 1,4–dioxano durante 20 hs a 110°C en una atmósfera de nitrógeno. El solvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5). Las fracciones de producto se concentran por evaporación, el residuo se tritura con éter dietílico, se recoge y se lava posteriormente con éster diisopropílico.

Rendimiento: 30 mg (14% del teórico)

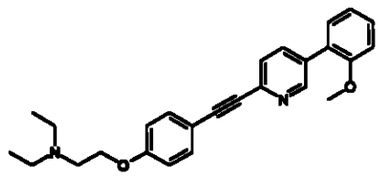
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M = 400,525)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 401 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 401

Valor R_f: 0,46 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 1.1

Dietil–(2–{4–[5–(2–metoxi–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–amina



Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2–[4–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–dietil–amina y 163 mg (1,07 mmol) de ácido 2–metoxi–fenilborónico.

Rendimiento: 40 mg (14% del teórico)

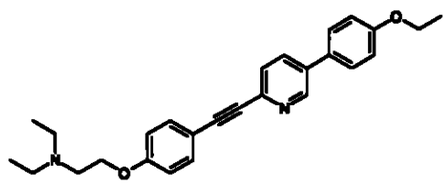
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M = 400,525)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 401 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 401

Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 1.2

(2–{4–[5–(4–etoxi–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–dietil–amina



Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2–[4–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–dietil–amina y 178 mg (1,07 mmol) de ácido 4–etoxi–fenilborónico.

Rendimiento: 83 mg (37% del teórico)

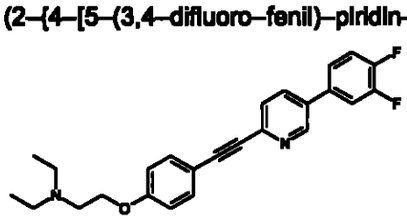
$C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M = 414,552)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 414 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 414

Valor R_f: 0,26 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 1.3

(2–{4–[5–(3,4–difluoro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–dietil–amina



Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2–[4–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–dietil–amina y 169 mg (1,07 mmol) de ácido 3,4–difluoro–fenilborónico.

Rendimiento: 35 mg (16% del teórico)

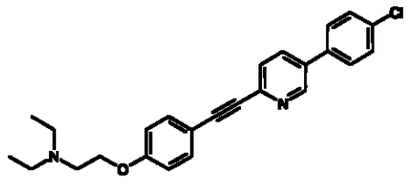
$C_{25}H_{24}F_2N_2O$ (M = 406,480)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 407 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 407

Valor R_f: 0,34 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 1.4

(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–dietil–amina



Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2–[4–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–dietil–amina y 167 mg (1,07 mmol) de ácido 4–cloro–fenilborónico.

Rendimiento: 51 mg (24% del teórico)

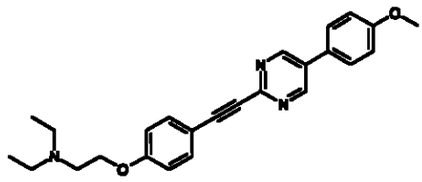
$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M = 404,944)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407

Valor R_f: 0,26 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 1.5

Dietil–(2–{4–[5–(4–metoxi–fenil)–pirimidin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–amina



Análogamente al Ejemplo 1d se obtiene el producto a partir de 434 mg (2,0 mmol) de dietil–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–amina y 441 mg (2,0 mmol) de 2–cloro–5–(4–metoxi–fenil)–pirimidina.

Rendimiento: 100 mg (13% del teórico)

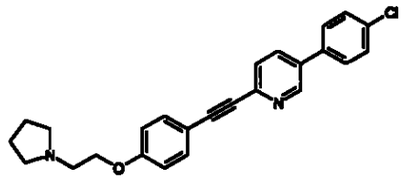
$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (M = 401,513)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 402 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 402

Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 1.6

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



1.6a 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Se agita una suspensión de 22 g (100 mmol) de 4–yodofenol, 17 g (100 mmol) de 1–(2–cloro–etil)–pirrolidina (aplicada como clorhidrato) y 55,3 g (400 mmol) de K_2CO_3 en 400 ml de DMF durante 48 hs a temperatura ambiente. El solvente se concentra al vacío por evaporación, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada acuosa de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:1,5).

Rendimiento: 18,0 g (57% del teórico)

$C_{12}H_{16}INO$ (M = 317,172)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 318 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 318

Valor R_f: 0,59 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

1.6b 1–[2–(4–trimetilsilaniletinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

En una atmósfera de nitrógeno se agrega lentamente a una mezcla de 14,3 g (45 mmol) de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina, 1,04 g (0,9 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 171 mg (0,4 mmol) de CuI en 140 ml de piperidina 7,0 ml (49,5 mmol) de etinil–trimetil–silano (reacción exotérmica) y se agita durante 30 minutos. El solvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 12,8 g (99% del teórico)

$C_{17}H_{25}NOSi$ (M = 287,481)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 288 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 288

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1.6c 1–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

En una atmósfera de nitrógeno se mezcla una solución de 12,8 g (44,5 mmol) de 1–[2–(4–trimetilsilaniletinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina en 200 ml de THF con 15,5 g (49,0 mmol) de TBAF y se agita durante 3 hs a temperatura ambiente. El solvente se

destila al vacío, el residuo se recoge en EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el producto se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 9,6 g (100% del teórico)

$C_{14}H_{17}NO$ (M = 215,298)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 216 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 216

Valor R_f: 0,76 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

1.6d 5–bromo–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Se calienta una mezcla de 9,6 g (44,6 mmol) de 1–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina, 10,6 g (44,6 mmol) de 2,5–dibromopiridina, 626 mg (0,9 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 170 mg (0,9 mmol) de CuCl y 12,6 ml de diisopropilamina en 500 ml de THF durante 3 hs a 40°C en una atmósfera de argón. El solvente se destila al vacío, el residuo se recoge en EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 8,9 g (54% del teórico)

$C_{19}H_{19}BrN_2O$ (M = 371,280)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 371/373 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 371/373

Valor R_f: 0,47 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1.6e 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Se calienta una mezcla de 2,97 g (8,0 mmol) de 5–bromo–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina, 2,50 g (16,0 mmol) de ácido 4–cloro–fenilborónico, 462 mg (0,4 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 8,0 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M en 100 ml de 1,4–dioxano durante 4 hs a 100°C en una atmósfera de argón. El solvente se destila al vacío, el residuo se mezcla con agua/EtOAc (1/1, v/v), se absorbe sobre un filtro de fibra de vidrio, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (Alox, Cic/EtOAc 2:1). Las fracciones de producto se concentran por evaporación, el residuo se tritura con éter dietílico, se recoge y se lava posteriormente con éter dietílico.

Rendimiento: 1,95 g (60% del teórico)

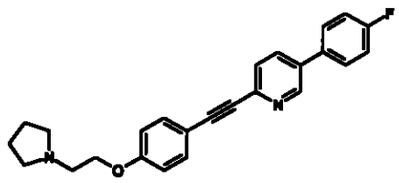
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M = 402,928)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Valor R_f: 0,47 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.7

5–(4–fluoro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



Análogamente al Ejemplo 1.6e se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5–bromo–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina y 224 mg (1,6 mmol) de ácido 4–fluoro–fenilborónico.

Rendimiento: 37 mg (12% del teórico)

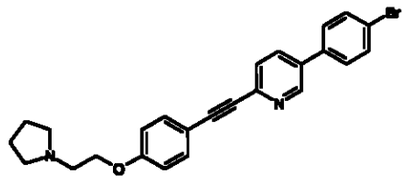
$C_{25}H_{23}FN_2O$ (M = 386,473)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 387 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 387

Valor R_f: 0,41 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.8

5–(4–bromo–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



Análogamente al Ejemplo 1.6e se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5–bromo–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina y 321 mg (1,6 mmol) de ácido 4–bromo–fenilborónico. La purificación se realiza sobre Alox neutro (óxido de aluminio 90 de Merck, estandarizado, 63–200 ml; Cic/EtOAc 4:1). El producto obtenido de esta manera se recristaliza de EtOH.

Rendimiento: 40 mg (11% del teórico)

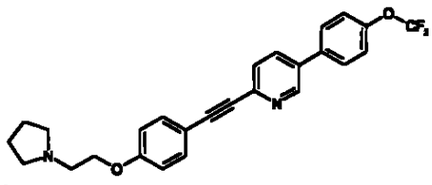
$C_{25}H_{23}BrN_2O$ (M = 447,379)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 447/449 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 447/449

Valor R_f: 0,45 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.9

2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–trifluorometoxi–fenil)–piridina



Análogamente al Ejemplo 1.6e se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5–bromo–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina y 329 mg (1,6 mmol) de ácido 4–trifluorometoxi–fenilborónico. La purificación se realiza sobre Alox neutro (óxido de aluminio 90 de Merck, estandarizado, 63–200 ml; Cic/EtOAc 4:1). El producto obtenido de esta manera se mezcla con n–hexano y se recoge.

Rendimiento: 190 mg (53% del teórico)

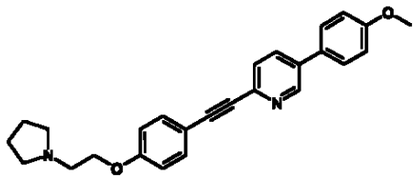
$C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ (M = 452,481)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 453; experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 453

Valor R_f: 0,46 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.10

2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–metoxi–fenil)–piridina



Análogamente al Ejemplo 1.9 se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5–bromo–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina y 243 mg (1,6 mmol) de ácido 4–metoxi–fenilborónico.

Rendimiento: 115 mg (53% del teórico)

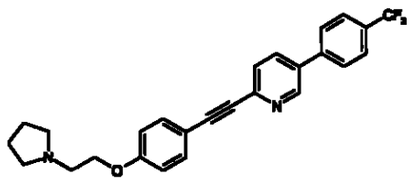
$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (M = 398,509)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 399 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 399

Valor R_f: 0,30 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.11

2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–trifluorometil–fenil)–piridina



Análogamente al Ejemplo 1.9 se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5–bromo–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina y 304 mg (1,6 mmol) de ácido 4–trifluorometil–fenilborónico.

Rendimiento: 150 mg (43% del teórico)

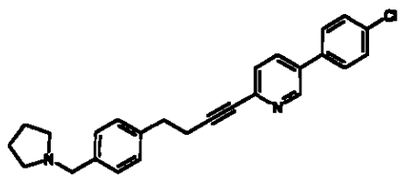
$C_{26}H_{23}F_3N_2O$ (M = 436,481)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 437; experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 437

Valor R_f: 0,45 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 2

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina



2a 1–(4–bromo–bencil)–pirrolidina

A una solución de 4,52 ml (55 mmol) de pirrolidina y 10,3 ml de (60 mmol) de etildiisopropilamina en 100 ml de THF se agrega lentamente gota a gota una solución de 12,5 g (50 mmol) de bromuro de 4–bromobencilo y se seca durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene el producto como un líquido de color marrón claro, el cual se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 9,0 g (75% del teórico)

$C_{11}H_{14}BrN$ (M = 240,145)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 241/243. Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 241/243

Valor R_f: 0,74 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

2b 3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–prop–2–in–1–ol

Se calienta una mezcla de 4,8 g (20,0 mmol) de 1–(4–bromo–bencil)–pirrolidina, 1,75 ml (30,0 mmol) de alcohol propargílico, 2,31 g (2,0 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 381 mg (2,0 mmol) de CuI y 7,07 ml de diisopropilamina en 100 ml de acetonitrilo durante 14 hs a 60°C en una atmósfera de argón. El solvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae con EtOAc hasta agotar y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 1,55 g (36% del teórico)

$C_{14}H_{17}NO$ (M = 215,298)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 216 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 216

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

2c 3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–propan–1–ol

Se mezcla una solución de 1,65 g (7,66 mmol) de 3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–prop–2–in–1–ol en 20 ml de EtOH con 200 mg de Pd/C 10% y se hidrogena en el autoclave a temperatura ambiente y 30 psi de H_2 hasta la absorción teórica en hidrógeno. Se absorbe el catalizador, se evapora el filtrado y el residuo se cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 0,81 g (48% del teórico)

$C_{14}H_{21}NO$ (M = 219,330)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 220 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 220

Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

2d 3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–propionaldehído

En una solución de 780 mg (3,56 mmol) de 3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–propan–1–ol en 30 ml de DCM se vierten 2,87 ml (35,56 mmol) de piridina y 2,11 g (4,98 mmol) de periodinano de Dess–Martin. La mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente, luego se vierte en 100 ml de solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se extrae hasta agotar con éter ter–butilmetílico, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el producto crudo se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 750 mg (97% del teórico)

2e 1–(4–but–3–inil–bencil)–pirrolidina

A una mezcla de 760 mg (3,5 mmol) de 3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–propionaldehído y 970 mg (7,0 mmol) de K_2CO_3 en 100 ml de MeOH seco se agregan en una atmósfera de argón 815 mg (4,2 mmol) de éster dimetílico del ácido (1–diazo–2–oxo–propil)–fosfónico y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 200 mg (27% del teórico)

$C_{15}H_{19}N$ (M = 213,325)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 214 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 214

Valor R_f: 0,74 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

2f 5–bromo–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

Se calienta una mezcla de 200 mg (0,94 mmol) de 1–(4–but–3–inil–bencil)–pirrolidina, 222 mg (0,94 mmol) de 2,5–dibromopiridina, 13,2 mg (0,02 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 3,6 mg (0,02 mmol) de CuI y 0,27 ml de diisopropilamina en 10 ml de THF durante 4 hs a 40°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 110 mg (32% del teórico)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M = 369,308)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 369/371 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 369/371

Valor R_f: 0,44 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

2g 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

Se calienta una mezcla de 100 mg (0,27 mmol) de 5–bromo–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina, 85 mg (0,54 mmol) de ácido 4–cloro–fenilborónico, 15,7 mg (0,014 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 0,28 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M en 10 ml de 1,4–dioxano durante 8 hs a 100°C en una atmósfera de argón. El solvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica sobre Alox neutro (ICN alúmina N + 5% H_2O; Cic/EtOAc 7:3). Las fracciones de producto se concentran por evaporación, el residuo se tritura con PE y se recoge.

Rendimiento: 12 mg (11% del teórico)

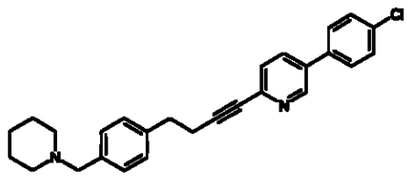
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M = 400,956)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403

Valor R_f: 0,41 (Alox, Cic/EtOAc 7:3)

Ejemplo 2.1

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–piperidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina



2.1a 3–(4–hidroximetil–fenil)–propionaldehído

En una solución de 15,0 g (62,2 mmol) de alcohol 4–yodobencílico en 100 ml de DMF se vierten a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 10,5 ml (152,8 mmol) de alcohol alílico, 18,8 g (62,2 mmol) de cloruro de tetrabutilamonio monohidrato, 12,8 g (152,8 mmol) de $NaHCO_3$ y 0,75 g (3,1 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y la solución de reacción se calienta durante 3 hs a 60°C. El solvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con 250 ml de EtOAc y 80 ml de agua y se absorbe sobre un filtro de fibra de vidrio. Al filtrado se agregan 80 ml de solución de NaCl, las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 3:1 luego Cic/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 7,43 g (72,7 % del teórico)

$C_{10}H_{12}O_2$ (M = 164,206)

Calculado: pico molecular $(M+H-H_2O)^+$: 147 Experimental: pico molecular $(M+H-H_2O)^+$: 147

Tiempo de retención HPLC: 5,26 min (método A)

2.1b (4–but–3–inil–fenil)–metanol

En una solución de 5,0 g (30,4 mmol) de 3–(4–hidroximetil–fenil)–propionaldehído en 100 ml de MeOH se vierten 8,5 g (61,5 mmol) de K_2CO_3 y luego se agrega gota a gota una solución de 7,0 g (36,4 mmol) de éster dimetílico del ácido (1–diazo–2–oxo–propil)–fosfónico en 50 ml de MeOH y se agita a temperatura ambiente durante 3 hs. La mezcla de reacción se diluye con 200 ml de EtOAc, se lava con 80 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, la fase acuosa se extrae con 100 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 3,42 g (70,1 % del teórico)

$C_{11}H_{12}O$ (M = 160,218)

Calculado: pico molecular $(M+H-H_2O)^+$: 143 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: $(M+H-H_2O)^+$: 143

Valor R_f: 0,36 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

2.1c (4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–fenil)–metanol

En una atmósfera de nitrógeno se vierten en una solución de 1,27 g (7,92 mmol) de (4–but–3–inil–fenil)–metanol y 2,5 g (7,92 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–yodo–piridina en 40 ml de trietilamina y 20 ml de DMF 76 mg (0,4 mmol) de CuI y 281 mg (0,4 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y la mezcla de reacción se agita durante 2 hs a 65°C.

El solvente se extrae al vacío, el residuo se disuelve en un poco de EtOAc y MeOH y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 3:1 luego Cic/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 1,48 g (53,6 % del teórico)

$C_{22}H_{18}$ ClNO (M = 347,848)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 348/350 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 348/350

Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

2.1d 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–piperidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

A una solución enfriada a 0°C de 75 mg (0,22 mmol) de 4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–fenil)–metanol en 5 ml de DCM se agregan 20 µL (0,26 mmol) de cloruro de metansulfonilo y 45 µL (0,26 mmol) de etildiisopropilamina y se agita a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se agregan 108 µL (1,09 mmol) de piperidina y la mezcla de reacción se agita durante 72 hs a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentra al vacío por evaporación y el residuo se purifica por HPLC.

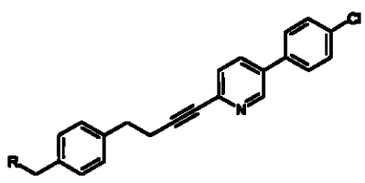
Rendimiento: 9,3 mg (53,6 % del teórico)

$C_{27}H_{27}$ ClN_2 (M = 414,983)

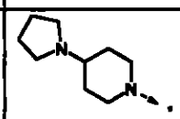
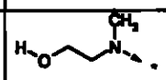
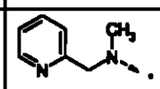
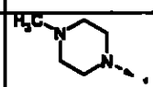
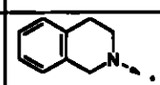
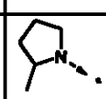
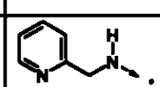
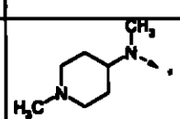
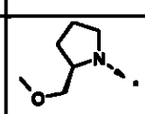
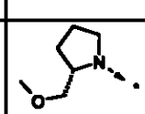
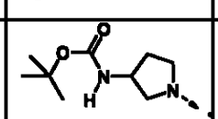
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417

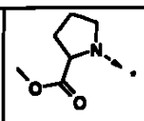
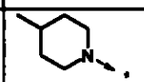
Tiempo de retención HPLC: 7,62 min (método A)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 2.1d:



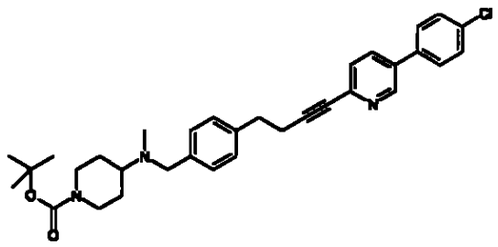
Ejemplo	R	Rendi–miento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)

2.2		19,3	$C_{25}H_{23}ClN_2$	387/389 $[M+H]^+$	7,04 (A)
2.3		24,4	$C_{31}H_{34}ClN_3$	484/486 $[M+H]^+$	5,96 (A)
2.4		13,1	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	405/407 $[M+H]^+$	6,95 (A)
2.5		22,4	$C_{28}H_{26}ClN_3$	452/454 $[M+H]^+$	7,71 (A)
2.6		11,4	$C_{27}H_{28}ClN_3$	430/432 $[M+H]^+$	6,87 (A)
2.7		25,9	$C_{31}H_{27}ClN_2$	463/465 $[M+H]^+$	8,26 (A)
2.8		24,7	$C_{27}H_{27}ClN_2$	415/417 $[M+H]^+$	7,53 (A)
2.9		28,1	$C_{28}H_{24}ClN_3$	438/440 $[M+H]^+$	7,47 (A)
2.10		15,7	$C_{29}H_{32}ClN_3$	458/460 $[M+H]^+$	5,82 (A)
2.11		19,7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7,81 (A)
2.12		10,1	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7,83 (A)
2.13		21,4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 $[M+H]^+$	8,18 (A)

2.14		25,1	$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$	459/461 $[M+H]^+$	7,56 (A)
2.15		23,8	$C_{26}H_{29}ClN_2$	429/431 $[M+H]^+$	8,18 (A)

Ejemplo 2.16

Éster ter–butílico del ácido 4–[(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–amino]–piperidin–1–carboxílico



Preparado en forma análoga al Ejemplo 2.1d a partir de 75 mg (0,22 mmol) de 4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–fenil)–metanol y 20 µL (1,09 mmol) de éster ter–butílico del ácido 4–metilamino–piperidin–1–carboxílico, agitando durante 7 días a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción, se repite nuevamente la secuencia de reacción descrita con la misma cantidad de reactivos aplicados y se elabora a las 24 hs del período de reacción.

Rendimiento: 8,5 mg (7,2 % del teórico)

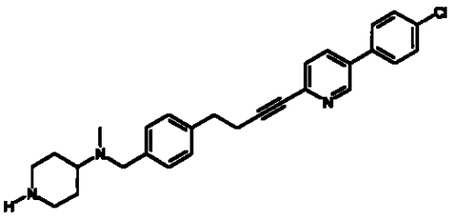
$C_{33}H_{28}ClN_3O_2$ (M = 544,143)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 544/546 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 544/546

Tiempo de retención HPLC: 8,46 min (método A)

Ejemplo 2.17

(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–piperidin–4–il–amina



A una solución de 35 mg (0,06 mmol) de éster ter–butílico del ácido 4–[(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–amino]–piperidin–1–carboxílico en 3 ml de DCM se agregam 0,5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 hs. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de solución de $NaHCO_3$, se extrae con 20 ml de DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 8,0 mg (28,2 % del teórico)

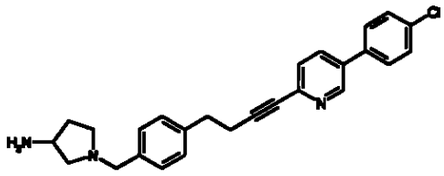
$C_{28}H_{20}ClN_3$ (M = 444,024)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 444/446 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 444/446

Tiempo de retención HPLC: 5,83 min (método A)

Ejemplo 2.18

1–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–pirrolidin–3–ilamina



Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.17 a partir de 17 mg (0,03 mmol) de éster ter–butílico del ácido [1–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–pirrolidin–3–il]–carbámico (Ejemplo 2.13).

Rendimiento: 12,0 mg (87,4 % del teórico)

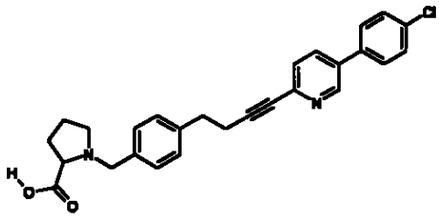
$C_{26}H_{26}ClN_3$ (M = 415,970)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 416/418 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 416/418

Tiempo de retención HPLC: 5,83 min (método A)

Ejemplo 2.19

Ácido 1–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–pirrolidin–2–carboxílico



A una solución de 33 mg (0,07 mmol) de éster metílico del ácido 1–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–pirrolidin–2–carboxílico (Ejemplo 2.14) en 5 ml de MeOH se agregan 0,5 ml de solución NaOH 1 M y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se mezcla con 5 ml de agua, se extrae con 10 ml de EtOAc y se satura la fase acuosa con NaCl, precipitándose el producto. Se vuelve a concentrar al vacío por evaporación, el residuo se mezcla con EtOH, se filtra y se elimina el solvente.

Rendimiento: 30,0 mg (93,6 % del teórico)

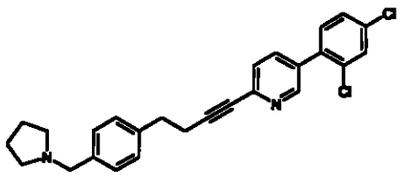
$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M = 444,966)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447

Tiempo de retención HPLC: 7,28 min (método A)

Ejemplo 2.20

5–(2,4–dicloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina



2.20a {4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–fenil}–metanol

En una atmósfera de N_2 se agregan a una solución de 2,0 g (12,48 mmol) de (4–but–3–inil–fenil)–metanol y 3,2 g (13,1 mmol) de 2,5–dibromopiridina en 80 ml de trietilamina 130 mg (0,67 mmol) de CuI y 300 mg (0,42 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 hs a 50°C. El solvente se extrae al vacío, el residuo se disuelve en un poco de DCM y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 4:1 luego Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 2,76 g (66,6 % del teórico)

$C_{16}H_{14}BrNO$ (M = 316,20)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 316/318 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 316/318

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

2.20b 5–bromo–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

A una solución enfriada a 0°C de 800 mg (2,53 mmol) de {4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–fenil}–metanol en 17 ml de DCM se agregan 0,24 ml (3,04 mmol) de cloruro de metansulfonilo y luego se agrega gota a gota una solución de 0,52

ml de etildiisopropilamina en 3 ml de DCM. Se agita durante otros 30 min a 0°C, se agregan 0,51 ml (6,08 mmol) de pirrolidina, se calienta a temperatura ambiente y se mantiene la mezcla de reacción durante 5 hs a esta temperatura. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 0,26 ml (3 mmol) de pirrolidina y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se mezcla con 10 ml de agua y 20 ml EtOAc, se acidifica con HCl 1 M y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se alcaliniza con solución de Na_2CO_3 2 M, se extrae con 20 ml de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 630,0 mg (67,4 % del teórico)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M = 369,308)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 369/371 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 369/371

Tiempo de retención HPLC: 6,08 min (método A)

2.20c 5–(2,4–dicloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

A una suspensión de 60 mg (0,16 mmol) de 5–bromo–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina y 63 mg (0,32 mmol) de ácido 2,4–diclorofenilborónico en 4 ml de 1,4–dioxano y 1 ml de solución de Na_2CO_3 2 M se agregan 10 mg (0,01 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío y se extrae el residuo dos veces con 15 ml de EtOH por vez. El solvente se elimina y el residuo se purifica por HPLC.

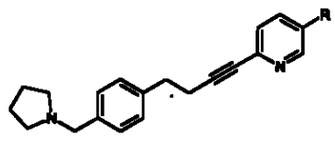
Rendimiento: 22,7 mg (32,2 % del teórico)

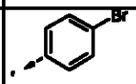
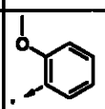
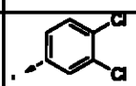
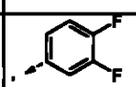
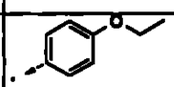
$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$ (M = 435,401)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 435/437/439 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 435/437/439

Tiempo de retención HPLC: 5,53 min (método C)

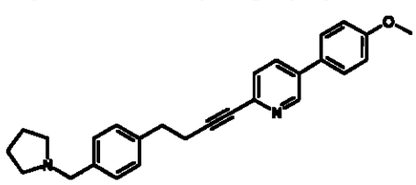
Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 2.20c:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
2.21		13,0	$C_{28}H_{28}BrN_2$	445/447 $[M+H]^+$	5,53 (C)
2.22		41,4	$C_{27}H_{28}N_2O$	397 $[M+H]^+$	3,39 (C)
2.23		30,8	$C_{28}H_{24}Cl_2N_2$	435/437/439 $[M+H]^+$	3,70 (A)
2.24		21,8	$C_{28}H_{24}F_2N_2$	403 $[M+H]^+$	7,21 (A)
2.25		7,5	$C_{28}H_{30}N_2O$	411 $[M+H]^+$	7,30 (A)

Ejemplo 2.26

5–(4–metoxi–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina



Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.20c, la mezcla de reacción se mezcla con 10 ml de agua y 20 ml de EtOAc una vez finalizada la reacción, se filtra sobre un filtro de fibra de vidrio, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4. El solvente se elimina y el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 17,4 mg (23,1 % del teórico)

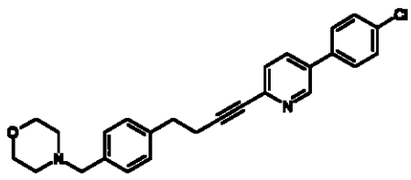
$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (M = 396,537)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 397 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 397

Tiempo de retención HPLC: 8,15 min (método A)

Ejemplo 2.27

4–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–morfolina



2.27a 4–{4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–bencil}–morfolina

En una solución enfriada a 0°C de 120 mg (0,38 mmol) de {4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–fenil}–metanol (Ejemplo 2.20a) en 5 ml de DCM se vierten 36 µL (0,46 mmol) de cloruro de metansulfonilo. Se agrega lentamente gota a gota una solución de 78 µL (0,46 mmol) de etildiisopropilamina en 1 ml de DCM, se agita durante otros 30 minutos a 0°C, luego se agregan 80 µL (0,92 mmol) de morfolina, se deja calentar a temperatura ambiente y se mantiene la mezcla de reacción durante 2 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua, se acidifica con HCl 1 M y se separan las fases. La fase acuosa se mezcla con solución de Na_2CO_3 2 M, se extrae con 20 ml de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se obtiene el producto.

Rendimiento: 146 mg (100 % del teórico)

$C_{20}H_{21}BrN_2O$ (M = 385,307)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 385/387 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 385/387

Tiempo de retención HPLC: 5,92 min (método A)

2.27b 4–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–morfolina

Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.20c a partir de 90 mg (0,23 mmol) de 4–{4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–bencil}–morfolina y 73 mg (0,47 mmol) de ácido 4–clorofenilborónico.

Rendimiento: 17,5 mg (17,9 % del teórico)

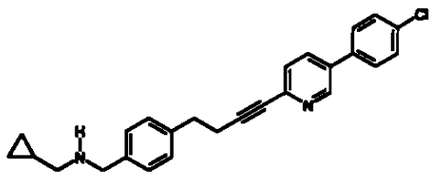
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 7,51 min (método A)

Ejemplo 2.28

(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–ciclopropilmetil–amina



2.28a (4–[4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–bencil)–ciclopropilmetil–amina

A una solución enfriada a 0ºC de 120 mg (0,38 mmol) de {4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–fenil}–metanol (Ejemplo 2.20a) en 5 ml de DCM se agregan 36 µL (0,46 mmol) de cloruro de metansulfonilo. Se agrega lentamente gota a gota una solución de 78 µL (0,46 mmol) de etildiisopropilamina en 1 ml de DCM, se agita durante otros 30 minutos a 0°C, luego se agregan 70 µL (0,92 mmol) de *C*–ciclopropil–metilamina, se deja calentar a temperatura ambiente y se mantiene la mezcla de reacción durante 21 hs a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción, se vuelven a adicionar 78 µL de *C*–ciclopropil–metilamina y se agita 5,5 hs más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra al vacío por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 2:1 luego Cic/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 70,0 mg (49,9 % del teórico)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M = 369,308)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 369/371 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 369/371

Tiempo de retención HPLC: 6,55 min (método A)

2.28b (4–[4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil]–bencil)–ciclopropilmetil–amina

Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.20c a partir de 65 mg (0,18 mmol) de (4–[4–[4–(5–bromo–piridin–2–il)–but–3–inil]–bencil)–ciclopropilmetil–amina y 55 mg (0,35 mmol) de) ácido 4–cloro–fenilborónico.

Rendimiento: 15,4 mg (21,8 % del teórico)

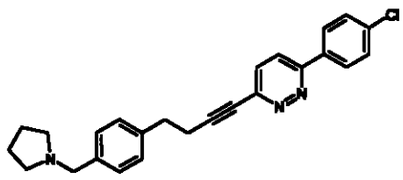
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M = 400,956)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403

Tiempo de retención HPLC: 7,63 min (método A)

Ejemplo 2.29

3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridazina



2.29a 3–cloro–6–(4–cloro–fenil)–piridazina

En una atmósfera de argón se calienta una solución de 1,08 g (7,05 mmol) de 3,6–dicloro–piridazina, 10 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 80 mg (0,14 mmol) de cloro(di–2–norbornilfosfino)(2´–dimetilamino–1–1´–bifenil–2–il)paladio (II) en 150 ml de 1,4–dioxano a 110°C. A esta temperatura se agrega gota a gota una solución de 1,13 g (7,05 mmol) de ácido 4–clorofenil–borónico en 50 ml de 1,4–dioxano a lo largo de 2 hs y la mezcla de reacción se calienta durante otra hora más. Tras enfriar, se mezcla con 100 ml de agua, se extrae con 100 ml de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 8:2).

Rendimiento: 567 mg (35,7 % del teórico)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M = 225,079)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 225/227 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 225/227

Valor R_f: 0,29 (gel de sílice, Cic/EtOAc 8:2)

2.29b 3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridazina

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 77 mg (0,34 mmol) de 3–cloro–6–(4–cloro–fenil)–piridazina y 73 mg (0,34 mmol) de 1–(4–but–3–inil–bencil)–pirrolidina (Ejemplo 2e) en 4 ml de DMF 0,1 ml (0,72 mmol) de trietilamina, 3 mg (0,02 mmol) de CuI y 8 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis–trifenilfosfina–paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 20 min a 100°C y 300 W en el microondas. La mezcla de reacción se mezcla con 10 ml de agua, se extrae con 10 ml de EtOAc y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 6 mg (4,4 % del teórico)

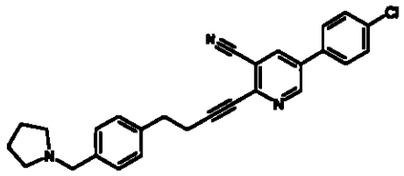
$C_{25}H_{24}BrN_3$ (M = 401,943)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 402/404 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 402/404

Valor R_f: 0,66 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 2.30

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–nicotinnitrilo



En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 50 mg (0,2 mmol) de 2–cloro–5–(4–cloro–fenil)–nicotinnitrilo y 43 mg (0,2 mmol) de 1–(4–but–3–inil–bencil)–pirrolidina en 2 ml de DMF y 5 ml (20 mmol) de trietilamina 1,9 mg (0,1 mmol) de CuI y 7 mg (0,1 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y la mezcla de reacción se agita durante 18 hs a 50°C. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 6,5 mg (7,6 % del teórico)

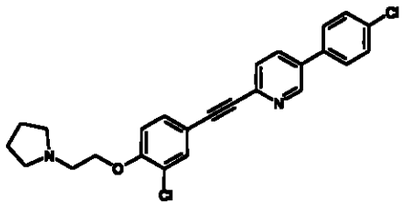
$C_{27}H_{24}BrN_3$ (M = 425,965)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 425 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 425

Tiempo de retención HPLC: 6,80 min (método A)

Ejemplo 3.1:

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–cloro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.1a 5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–ilamina

En una solución de 53,5 g (300 mmol) de 2–amino–5–bromopiridina y 50,0 g (313 mmol) de ácido 4–clorofenilborónico en 1,0 L de 1,4–dioxano y 250 ml de metanol en argón se vierten en forma sucesiva 300 ml (600 mmol) de una solución de Na_2CO_3 2 M y 3,45 g (3,0 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 hs a 110°C. El solvente se elimina al vacío, el residuo se recoge en EtOAc y agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al

vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 20:1).

Rendimiento: 47 g (76,5 % del teórico)

$C_{11}H_9ClN_2$ (M = 204,661)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 205/207 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 205/207

Tiempo de retención HPLC: 5,15 min (método A)

3.1b 5–(4–cloro–fenil)–2–yodo–piridina

En una solución de 38 g (190 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–ilamina en 400 ml de tetracloruro de carbono en un matraz protegido de la influencia de la luz se vierten 40,5 ml (33 mmol) de nitrito de terbutilo y 54 g (210 mmol) de yodo y la mezcla se agita durante 72 hs a temperatura ambiente. Se agregan gota a gota otros 40,5 ml (33 mmol) de nitrito de terbutilo, 54 g (210 mmol) de yodo y 100 ml de DCM. La solución de reacción se agita otras 24 hs a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 125 ml de EtOAc y 50 ml de agua. La fase acuosa se extrae una vez con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se agita durante una noche sobre carbón activado. Después de filtrar, el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 9:1).

Rendimiento: 35 g (58,4 % del teórico)

$C_{11}H_7ClIN$ (M = 315,543)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 316/318 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 316/318

Valor R_f: 0,87 (gel de sílice, PE/EtOAc 6:4)

3.1c 5–(4–cloro–fenil)–2–trimetilsilaniletinil–piridina

En una solución de 34 g (110 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–yodo–piridina en 300 ml de acetonitrilo y 150 ml de THF en una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva 34,9 ml (250 mmol) de trietilamina y 20,8 ml (150,0 mmol) de etinil–trimetil–silano. Luego se agregan 803 mg (1,10 mmol) de $Pd(dppf)Cl_2$ y 209 mg (1,10 mmol) de CuI. La solución de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 8:2).

Rendimiento: 15,3 g (48,7 % del teórico)

$C_{16}H_{16}ClNSi$ (M = 285,852)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 286/288 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 286/288

Tiempo de retención HPLC: 7,10 min (método A)

3.1d 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina

En una atmósfera de argón se agregan a una solución de 5,8 g (20,3 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–trimetilsililetinil–piridina en 200 ml de DCM a 0°C 6,6 g (21,0 mmol) de TBAF. La solución de reacción se agita durante 3 hs, elevándose la temperatura de la reacción lentamente a temperatura ambiente. Se vierte en 50 ml de agua y la fase orgánica se extrae cuatro veces con 50 ml de agua por vez, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra sobre carbón activado. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 3,9 g (90,0 % del teórico)

$C_{13}H_8ClN$ (M = 213,668)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 214/216 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 214/216

Valor R_f: 0,87 (gel de sílice, Cic/EtOAc 8:2)

3.1e 1–[2–(4–bromo–2–cloro–fenoxi)–etil]–pirrolidina

En una solución de 207 mg (1,00 mmol) de 4–bromo–2–cloro–fenol en 5 ml de DMF se vierten 415 mg (3,00 mmol) de K_2CO_3 y 170 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina y la mezcla se agita durante 24 hs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de EtOAc, se extrae una vez con 30 ml de agua y dos veces con 30 ml de solución semisaturada de $NaHCO_3$ por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 9:1).

Rendimiento: 100 mg (32,8 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M = 304,616)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 304/306/308 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 304/306/308

Tiempo de retención HPLC: 5,59 min (método A)

3.1f 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–cloro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

En una atmósfera de argón se agregan en forma sucesiva a una solución de 71 mg (0,33 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina y 100 mg (0,33 mmol) de 1–[2–

(4–bromo–2–cloro–fenoxi)–etil]–pirrolidina en 3,0 ml de DMF 0,14 ml (1,00 mmol) de trietilamina, 11 mg (0,02 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 2,9 mg (0,015 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 10 min a 100 °C y 200 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 30 ml de EtOAc, se lava dos veces con solución semisaturada de NaCl y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC–MS.

Rendimiento: 12 mg (8,3 % del teórico)

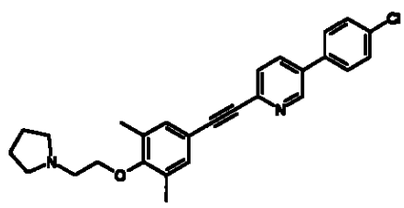
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M = 437,373)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 437/439/441 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 437/439/441

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 3.2

5–(4–cloro–fenil)–2–[3,5–dimetil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.2a 1–[2–(4–bromo–2,6–dimetil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 201 mg (1,00 mmol) de 4–bromo–2,6–dimetil–fenol y 170 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 200 mg (67,1 % del teórico)

$C_{14}H_{20}BrNO$ (M = 298,226)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300

Tiempo de retención HPLC: 5,76 min (método A)

3.2b 5–(4–cloro–fenil)–2–[3,5–dimetil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Análogamente al Ejemplo 3.1f se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,67 mmol) de 1–[2–(4–bromo–2,6–dimetil–fenoxi)–etil]–pirrolidina y 143 mg (0,67 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina.

Rendimiento: 5 mg (1,7 % del teórico)

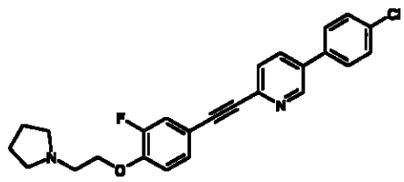
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M = 430,982)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433

Valor R_f: 0,29 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 3.3

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–fluoro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.3a 1–[2–(4–bromo–2–fluoro–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 0,57 ml (5,24 mmol) de 4–bromo–2–fluoro–fenol y 1,02 g (6,00 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 1,16 g (76,6 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrFNO$ (M = 288,162)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 288/290 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 288/290

Valor R_f: 0,21 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1).

3.3b 1–[2–(2–fluoro–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[2–(4–bromo–2–fluoro–fenoxi)–etil]–pirrolidina (1,10 g, 3,82 mmol).

Rendimiento: 1,13 g (88,3 % del teórico)

$C_{12}H_{15}FINO$ (M = 335,162)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 336 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 336

Tiempo de retención HPLC: 4,79 min (método A)

3.3c 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–fluoro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(2–fluoro–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina (300 mg, 0,90 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (201 mg, 0,94 mmol).

Rendimiento: 150 mg (39,8 % del teórico)

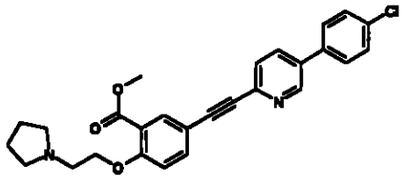
$C_{25}H_{22}ClFIN_2O$ (M = 420,918)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 421/423 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 421/423

Tiempo de retención HPLC: 7,18 min (método A)

Ejemplo 3.4

Éster metílico de ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico



3.4a Éster metílico del ácido 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

Análogamente al Ejemplo 3.1.e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 10,0 g (36,0 mmol) de éster metílico del ácido 5-yodo-salicílico y 6,12 g (36,0 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 12,0 g (88,8 % del teórico)

$C_{14}H_{18}INO_3$ (M = 375,209)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 376 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 376

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.4b Éster metílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir del éster metílico del ácido 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (3,0 g, 8,0 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (1,76 g, 8,24 mmol).

Rendimiento: 1,02 g (26,9 % del teórico)

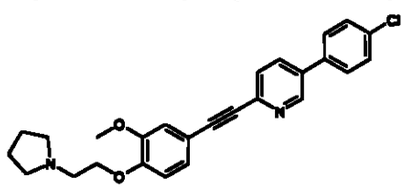
$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M = 460,965)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 461/463 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 461/463

Tiempo de retención HPLC: 7,49 min (método A)

Ejemplo 3.5

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



3.5a 1-[2-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 6,0 g (29,6 mmol) de 4–bromo–2–metoxi–fenol y 5,63 g (33,1 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 3,96 g (44,6 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrNO_2$ (M = 300,198)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 300/302 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 300/302

Tiempo de retención HPLC: 4,67 min (método A)

3.5b 1–[2–(4–yodo–2–metoxi–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[2–(4–bromo–2–metoxi–fenoxi)–etil]–pirrolidina (3,90 g, 13,0 mmol).

Rendimiento: 4,19 g (92,9 % del teórico)

$C_{13}H_{18}INO_2$ (M = 347,198)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 348 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 348

Tiempo de retención HPLC: 4,65 min (método A)

3.5c 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metoxi–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–2–metoxi–fenoxi)–etil]–pirrolidina (300 mg, 0,86 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (194 mg, 0,91 mmol).

Rendimiento: 106 mg (28,3 % del teórico)

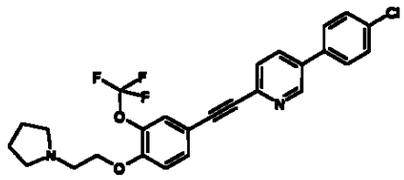
$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M = 432,954)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 433/435 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 433/435

Tiempo de retención HPLC: 7,44 min (método A)

Ejemplo 3.6

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–3–trifluorometoxi–feniletinil]–piridina



3.6a 4–bromo–2–trifluorometoxi–fenol

A una solución de 5,0 g (28,1 mmol) de 2–trifluorometoxi–fenol en 70 ml de DCM se agregan gota a gota a –78°C 1,55 ml (30,3 mmol) de bromo en 50 ml de DCM. La solución de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita

durante 48 hs más. Luego se agregan 70 ml de solución de Na_2SO_3 y se agita hasta que desaparece la coloración naranja. La solución se diluye con DCM, la fase orgánica se lava con solución de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: PE luego PE:EtOAc 4:1).

Rendimiento: 5,36 g (74,3 % del teórico)

$C_7H_4BrF_3O_2$ (M = 257,008)

Calculado: pico molecular $(M–H)^-$: 255/257 Experimental: pico molecular $(M–H)^-$: 255/257

Tiempo de retención HPLC: 8,18 min (método A)

3.6b 1–[2–(4–bromo–2–trifluorometoxi–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 2,0 g (7,78 mmol) de 4–bromo–2–trifluorometoxi–fenol y 1,53 g (33,1 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 0,49 g (17,8 % del teórico)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO_2$ (M = 354,169)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 354/356 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 354/356

Tiempo de retención HPLC: 5,82 min (método A)

3.6c 1–[2–(4–yodo–2–trifluorometoxi–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[2–(4–bromo–2–trifluorometoxi–fenoxi)–etil]–pirrolidina (476 mg, 1,34 mmol).

Rendimiento: 540 mg (100,0 % del teórico)

$C_{13}H_{15}F_3INO_2$ (M = 401,170)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 402 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 402

Tiempo de retención HPLC: 6,07 min (método A)

3.6d 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–3–trifluorometoxi–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–2–trifluorometoxi–fenoxi)–etil]–pirrolidina (250 mg, 0,62 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (140 mg, 0,65 mmol).

Rendimiento: 116 mg (38,5 % del teórico)

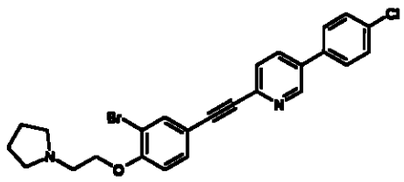
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M = 486,926)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 487/489 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 487/489

Tiempo de retención HPLC: 8,09 min (método A)

Ejemplo 3.7

2–[3–bromo–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina



3.7a 2–bromo–4–yodo–fenol

A una solución de 4,0 g (18,2 mmol) de 4–yodo–fenol en 35 ml de EtOAc se agregan gota a gota a temperatura ambiente 1,55 ml (30,3 mmol) de bromo en 15 ml de EtOAc. La solución de reacción se agita durante 2 hs a temperatura ambiente. Luego se adicionan 75 ml de solución de Na_2SO_3 y se agita hasta que haya desaparecido la coloración naranja. La solución se diluye con DCM, la fase orgánica se lava con solución de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene una mezcla 3,4:1,4:1,0 en 2–bromo–4–yodo–fenol : 2,4–dibromo–fenol : 4–bromo–fenol, la cual se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento en 2–bromo–4–yodo–fenol: 2,60 g (47,9 % del teórico)

C_6H_4BrIO (M = 298,907)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 297/299 Experimental: pico molecular $(M-H)^-$: 297/299

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7b 1–[2–(2–bromo–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,0 g (1,15 mmol, al 59%) de 2–bromo–4–yodo–fenol y 626 mg (3,68 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina. Se obtienen una mezcla 4,7:1,0:1,0 en 1–[2–(2–bromo–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina : 1–[2–(2,4–dibromo–fenoxi)–etil]–pirrolidina : 1–[2–(2–bromo–fenoxi)–etil]–pirrolidina, la cual se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento 1–[2–(2–bromo–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina: 0,37 g (47,7 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrINO$ (M = 396,068)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 397/399 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 397/399

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7c 2–[3–bromo–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(2–bromo–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina (278 mg, 0,34 mmol, 70%) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (110 mg, 0,52 mmol).

Rendimiento: 152 mg (64,3 % del teórico)

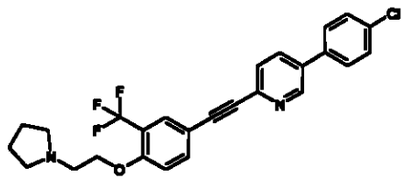
$C_{25}H_{22}BrClN_2O$ (M = 481,824)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 481/483/485 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 481/483/485

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.8

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–3–trifluorometil–feniletinil]–piridina



3.8a 4–bromo–2–trifluorometil–fenol

Se agita una solución de 3,0 g (11,8 mmol) de 4–bromo–1–metoxi–2–trifluorometil–benceno en 20 ml de HBr 1 M en ácido acético glacial durante 60 hs a 90°C. La solución de reacción se diluye con 300 ml de agua, se ajusta con K_2CO_3 a pH 7. La fase acuosa se extrae con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavan con 40 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada en ¼ y se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y el producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 1,20 g (42,3 % del teórico)

$C_7H_4BrF_3O$ (M = 241,009)

Calculado: pico molecular $(M–H)^-$: 239/241 Experimental: pico molecular $(M–H)^-$: 239/241

Tiempo de retención HPLC: 8,37 min (método A)

3.8b 1–[2–(4–bromo–2–trifluorometil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,20 g (4,98 mmol) de 4–bromo–2–trifluorometil–fenol y 850 mg (5,00 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 400 mg (23,8 % del teórico)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO$ (M = 338,170)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 338/340 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 338/340

Tiempo de retención HPLC: 5,91 min (método A)

3.8c 1–[2–(4–yodo–2–trifluorometil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[2–(4–bromo–2–trifluorometil–fenoxi)–etil]–pirrolidina (400 mg, 1,18 mmol).

Rendimiento: 350 mg (76,8 % del teórico)

$C_{13}H_{15}F_3INO$ (M = 385,170)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 386 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 386

Tiempo de retención HPLC: 6,01 min (método A)

3.8d 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–3–trifluorometil–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–2–trifluorometil–fenoxi)–etil]–pirrolidina (180 mg, 0,47 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (83 mg, 0,39 mmol).

Rendimiento: 35 mg (19,1 % del teórico)

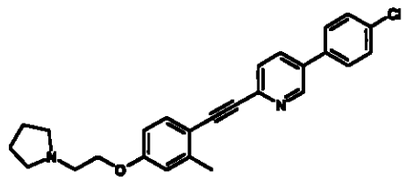
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O$ (M = 470,926)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 471/473 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 471/473

Tiempo de retención HPLC: 8,23 min (método A)

Ejemplo 3.9

5–(4–cloro–fenil)–2–[2–metil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.9a 1–[2–(4–bromo–3–metil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 1,0 g (5,35 mmol) de 4–bromo–3–metil–fenol y 909 mg (5,35 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 1,20 g (79,0 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M = 284,199)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286

Tiempo de retención HPLC: 3,64 min (método B)

3.9b 5–(4–cloro–fenil)–2–[2–metil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

A una solución de 80 mg (0,37 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina y 106 mg (0,37 mmol) de 1–[2–(4–bromo–3–metil–fenoxi)–etil]–pirrolidina en 3,0 ml de DMF en una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva 0,13 ml (1,00 mmol) de trietilamina, 22 mg (0,02 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 3,7 mg (0,02 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 15 min a 100 °C y 200 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 30 ml de EtOAc, se lava con solución semisaturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con éter *ter*–butilmetílico. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por medio de HPLC–MS.

Rendimiento: 5,0 mg (3,2 % del teórico)

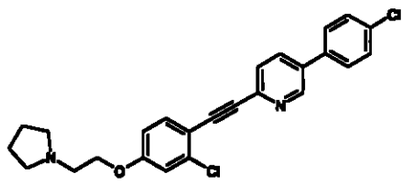
$C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.10

5–(4–cloro–fenil)–2–[2–cloro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.10a 1–[2–(4–bromo–3–cloro–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 820 mg (4,82 mmol) de 4–bromo–3–cloro–fenol y 1,0 g (4,82 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 1,20 g (81,7 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M = 304,616)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 304/306/308 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 304/306/308

Tiempo de retención HPLC: 3,69 min (método B)

3.10b 5–(4–cloro–fenil)–2–[2–cloro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

En una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva en una solución de 80 mg (0,37 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina y 114 mg (0,37 mmol) de 1–[2–

(4–bromo–3–cloro–fenoxi)–etil]–pirrolidina en 3,0 ml de DMF 0,13 ml (1,00 mmol) de trietilamina, 22 mg (0,02 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 3,7 mg (0,02 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 15 min a 100 °C y 200 W en el microondas. La solución de reacción se diluye con 40 ml de EtOAc, se lava dos veces con solución semisaturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con éter ter–butilmetílico. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC–MS.

Rendimiento: 12,0 mg (7,3 % del teórico)

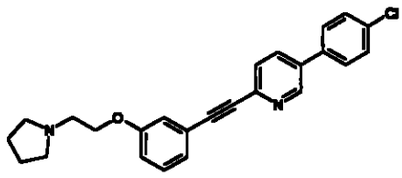
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M = 437,373)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 437/439/441 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 437/439/441

Tiempo de retención HPLC: 4,91 min (método B)

Ejemplo 3.11

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.11a 1–[2–(3–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 1,06 g (4,82 mmol) de 3–yodo–fenol y 820 mg (4,82 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 1,20 g (78,5 % del teórico)

$C_{12}H_{16}INO$ (M = 317,172)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 318 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 318

Tiempo de retención HPLC: 5,01 min (método A)

3.11b 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(3–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina (119 mg, 0,37 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (80 mg, 0,37 mmol).

Rendimiento: 14 mg (9,3 % del teórico)

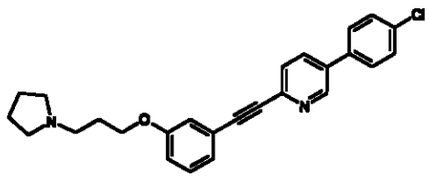
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M = 402,928)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 4,07 min (método A)

Ejemplo 3.12

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(3–pirrolidin–1–il–propoxi)–feniletinil]–piridina



3.12a 1–[3–(3–yodo–fenoxi)–propil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 2,7 g (12,2 mmol) de 3–yodo–fenol y 1,80 mg (12,2 mmol) de *N*–(3–cloropropil)–pirrolidina.

Rendimiento: 3,60 g (89,2 % del teórico)

$C_{13}H_{18}INO$ (M = 331,199)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 332 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 332

Tiempo de retención HPLC: 5,42 min (método A)

3.12b 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(3–pirrolidin–1–il–propoxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[3–(3–yodo–fenoxi)–propil]–pirrolidina (124 mg, 0,37 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (80 mg, 0,37 mmol).

Rendimiento: 54 mg (34,6 % del teórico)

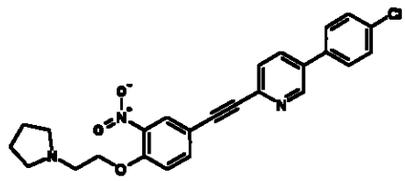
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 416/418 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 416/418

Tiempo de retención HPLC: 4,99 min (método B)

Ejemplo 3.13

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–nitro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.13a 1–[2–(4–bromo–2–nitro–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 10,5 g (48,2 mmol) de 4–bromo–3–nitro–fenol y 8,2 mg (48,2 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 1,0 g (6,6 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ (M = 315,17)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 315/317 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 315/317

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.13b 1–[2–(4–yodo–2–nitro–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[2–(4–bromo–2–nitro–fenoxi)–etil]–pirrolidina (1,0 g, 2,22 mmol).

Rendimiento: 600 mg (74,6 % del teórico)

$C_{12}H_{15}IN_2O_3$ (M = 362,17)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 363 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 363

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.13c 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–nitro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–2–nitro–fenoxi)–etil]–pirrolidina (600 mg, 1,66 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (363 mg, 1,70 mmol).

Rendimiento: 100 mg (13,1 % del teórico)

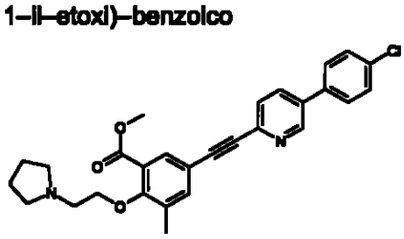
$C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ (M = 447,93)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 448/450 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 448/450

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.14

Éster metílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico



3.14a Ácido 2–hidroxi–5–yodo–3–metil–benzoico

A una solución de 4,0 g (24,1 mmol) de éster metílico del ácido 2–hidroxi–3–metil–benzoico, 3,6 g (24,1 mmol) de NaI, 0,96 g (24,1 mmol) de NaOH en 100 ml de MeOH se agregan gota a gota a –5°C durante 40 min 14,9 ml (24,1 mmol) de solución de hipoclorito de sodio (10 % en peso en agua). La reacción se agita durante 30 minutos a –5°C y 5 días a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 80 ml de agua y 50 ml de DCM. Tras saturar la fase orgánica con NaCl, se extrae ésta dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtran y el solvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 7,25 g (108 % del teórico)

$C_8H_7IO_3$ (M = 278,048)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 279 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 279

Tiempo de retención HPLC: 8,41 min (método A)

3.14b Éster metílico del ácido 2–hidroxi–5–yodo–3–metil–benzoico

Se agita una solución de 2,0 g (7,19 mmol) de ácido 2–hidroxi–5–yodo–3–metil–benzoico en 5,0 ml de cloruro de tionilo (69,0 mmol) durante 20 min a 80°C. El cloruro de tionilo se elimina al vacío y el residuo se mezcla con 20 ml de MeOH y se agita durante 20 min a temperatura ambiente. El producto se precipita de la reacción. El MeOH se elimina al vacío hasta 5 ml y el residuo se recoge. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 1,14 g (54,3 % del teórico)

$C_9H_9IO_3$ (M = 292,075)

Calculado: pico molecular $(M–H)^–$: 291 Experimental: pico molecular $(M–H)^–$: 291

Valor R_f: 0,96 (gel de sílice, EtOAc)

3.14c Éster metílico del ácido 5–yodo–3–metil–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,1 g (3,77 mmol) de éster metílico del ácido 2–hidroxi–5–yodo–3–metil–benzoico y 641 mg (3,77 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 347 mg (23,7 % del teórico)

$C_{15}H_{20}INO_3$ (M = 389,236)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 390 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 390

Tiempo de retención HPLC: 6,20 min (método A)

3.14d Éster metílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir del éster metílico del ácido 5–yodo–3–metil–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico (150 mg, 0,39 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (112 mg, 0,53 mmol).

Rendimiento: 31 mg (17,1 % del teórico)

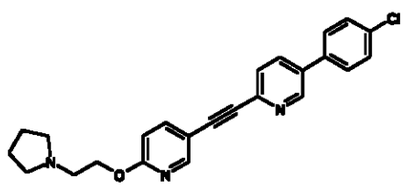
$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (M = 474,992)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477

Tiempo de retención HPLC: 8,11 min (método A)

Ejemplo 3.15

5–(4–cloro–fenil)–2–[2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirid–5–il–etinil]–piridina



3.15a 5–bromo–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridina

A una solución de 0,76 ml (6,14 mmol) de N–(2–hidroxietil)pirrolidina en 20 ml de DMF se agregan a temperatura ambiente 280 mg (7,00 mmol, 60%) de NaH. La solución de reacción se agita durante 45 min a temperatura ambiente y luego se adicionan 1,35 g (5,53 mmol) de 2,5–dibromopiridina. La solución se agita durante 16 hs a 70°C y el solvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en 100 ml de EtOAc y 50 ml de agua y la fase orgánica se extrae con 40 ml de solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 1:1 nach EtOAc).

Rendimiento: 926 mg (61,8 % del teórico)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M = 271,159)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 271/273 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 271/273

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

3.15b 5–(4–cloro–fenil)–2–[2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirid–5–il–etinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–bromo–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridina (90 mg, 0,33 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (80 mg, 0,37 mmol).

Rendimiento: 19 mg (13,8 % del teórico)

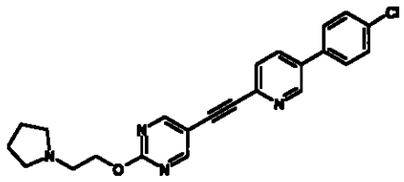
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M = 403,915)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.16

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirimidina



3.16a 5–bromo–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirimidina

En una solución de 0,17 ml (1,38 mmol) de N–(2–hidroxietil)pirrolidina en 10 ml de THF se vierten a temperatura ambiente 50 mg (1,15 mmol, 60%) de NaH. La solución de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente y luego se agregan 200 mg (1,03 mmol) de 5–bromo–2–cloropirimidina. La solución se agita durante 16 hs a temperatura ambiente. Se adicionan 10 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 200 mg (71,1 % del teórico)

$C_{10}H_{14}BrN_3O$ (M = 272,147)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274

Valor R_f: 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.16b 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirimidina

En una atmósfera de argón se agregan en forma sucesiva a una solución de 56 mg (0,26 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina y 71 mg (0,26 mmol) de 5–bromo–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirimidina en 3,0 ml de DMF 0,11 ml (0,79 mmol) de trietilamina, 7 mg (0,01 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 1,3 mg (0,01 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 20 min a 100 °C y 300 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 10 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se extrae con solución saturada de NaCl y se seca sobre

Na_2SO_4. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC–MS.

Rendimiento: 7 mg (6,6 % del teórico)

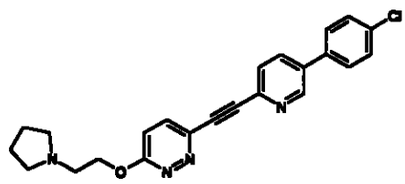
$C_{23}H_{21}ClN_4O$ (M = 404,903)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407

Valor R_f: 0,39 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.17

3–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–6–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridazina



3.17a 3–cloro–6–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridazina

A una solución de 0,50 ml (4,04 mmol) de N–(2–hidroxietil)pirrolidina en 50 ml de THF se agregan a 0°C 175 mg (4,01 mmol, 55%) de NaH. La solución de reacción se agita durante 60 min y se calienta a temperatura ambiente. Se adicionan 500 mg (3,26 mmol) de 3,6–dicloro–piridazina. La solución se agita durante 5 hs a temperatura ambiente. Se adicionan 50 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se extrae una vez con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 652 mg (87,9 % del teórico)

$C_{10}H_{14}ClN_3O$ (M = 227,696)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 228/230 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 228/230

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.17b 3–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–6–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridazina

En una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva en una solución de 57 mg (0,27 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina y 61 mg (0,26 mmol) de 3–cloro–6–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridazina en 3,0 ml de DMF 0,11 ml (0,79 mmol) de trietilamina, 4 mg (0,01 mmol) de cloro(di–2–norbornilfosfino)(2'–dimetilamino–1–1'–

bifenil–2–il)paladio(II) y 1,2 mg (0,01 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 20 min a 100 °C y 300 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 10 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 20 ml de EtOAc. La fase orgánica se extrae con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC–MS.

Rendimiento: 3 mg (2,9 % del teórico)

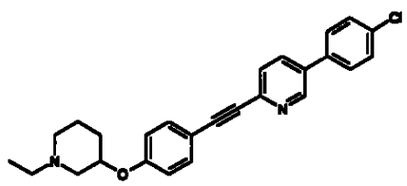
$C_{23}H_{21}ClN_4O$ (M = 404,903)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407

Tiempo de retención HPLC: 6,39 min (método A)

Ejemplo 3.18

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(1–etil–piperidin–3–iloxi)–feniletinil]–piridina



3.18a 3–(4–bromo–fenoxi)–1–etil–piperidina

A una solución de 289 mg (1,00 mmol) de 1–bromo–4–yodobenceno y 0,27 ml (2,00 mmol) de N–etil–3–hidroxipiperidina en 1,0 ml de tolueno se adicionan 652 mg (2,00 mmol) de carbonato de cesio, 36 mg (0,20 mmol) de 1,10–fenantrolina y 19 mg (0,10 mmol) de CuI. La mezcla de reacción se agita durante 36 hs a 110°C y luego se mezcla con 10 ml de agua y 10 ml de EtOAc. Después de filtrar, la fase acuosa se extrae con 10 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc).

Rendimiento: 100 mg (35,2 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M = 284,199)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc)

3.18b 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(1–etil–piperidin–3–iloxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 3–(4–bromo–fenoxi)–1–etil–piperidina (90 mg, 0,32 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (68 mg, 0,32 mmol).

Rendimiento: 24 mg (18,1 % del teórico)

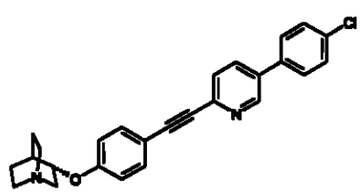
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Valor R_f: 0,69 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.19

(*S*)–3–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–1–aza–biciclo[2,2,2]octano



3.19a *(S)*–3–(4–bromo–fenoxi)–1–aza–biciclo[2,2,2]octano

Análogamente al Ejemplo 3.18a se obtiene el producto a partir de 577 mg (2,00 mmol) de 1–bromo–4–yodobenceno y 254 mg (2,00 mmol) de *(S)*–(+)–3–hidroxiquinuclidina.

Rendimiento: 170 mg (30,1 % del teórico)

$C_{13}H_{16}BrNO$ (M = 282,183)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 282/284 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 282/284

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.19b *(S)*–3–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–1–aza–biciclo[2,2,2]octano

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de *(S)*–3–(4–bromo–fenoxi)–1–aza–biciclo[2,2,2]octano (170 mg, 0,62 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (100 mg, 0,47 mmol).

Rendimiento: 3,4 mg (1,8 % del teórico)

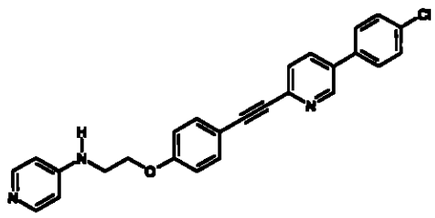
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M = 414,939)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417

Valor R_f: 0,11 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.20

(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piridin–4–il–amina



3.20a Éster ter–butílico del ácido piridin–4–il–[2–(tetrahidro–piran–2–iloxi)–etil]–carbámico

A una solución de 1,50 g (7,72 mmol) de éster ter–butílico del ácido piridin–4–il–carbámico en 80 ml de DMF se agregan a 0°C 309 mg (7,72 mmol, 60%) de NaH. La reacción se agita durante 1 h y se calienta a temperatura ambiente. Se adicionan 2,09 g (10,00 mmol) de 2–(2–bromoetoxi)tetrahidro–*2H*–pirano en 20 ml de DMF a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agita durante 16 hs a temperatura ambiente y se mezcla con 50 ml de agua y 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (Cic/EtOAc 7:3).

Rendimiento: 1,08 g (43,4 % del teórico)

$C_{17}H_{26}BrN_2O_4$ (M = 322,408)

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/Cic 8:2)

3.20b 2–(piridin–4–ilamino)–etanol

A una solución de 1,08 g (3,35 mmol) de éster ter–butílico del ácido piridin–4–il–[2–(tetrahidro–piran–2–iloxi)–etil]–carbámico en DCM se agrega a 0°C ácido trifluoroacético, se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 hs. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se alcaliniza con solución saturada de K_2CO_3. La fase acuosa se extrae con 50 ml de EtOAc, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 120 mg (25,9 % del teórico)

$C_7H_{10}N_2O$ (M = 138,171)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 139 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 139

Valor R_f: 0,18 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3,20c [2–(4–bromo–fenoxi)–etil]–piridin–4–il–amina

Análogamente al Ejemplo 3.18a se obtiene el producto a partir de 251 mg (0,87 mmol) de 1–bromo–4–yodobenceno y 120 mg (0,86 mmol) de 2–(piridin–4–ilamino)–etanol.

Rendimiento: 90 mg (35,4 % del teórico)

$C_{13}H_{13}BrN_2O$ (M = 293,165)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 293/295 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 293/295

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.20d [2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–piridin–4–il–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de [2–(4–bromo–fenoxi)–etil]–piridin–4–il–amina (90 mg, 0,31 mmol).

Rendimiento: 95 mg (91,0 % del teórico)

$C_{13}H_{13}IN_2O$ (M = 340,166)

Tiempo de retención HPLC: 5,86 min (método A)

3.20e (2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piridin–4–il–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de [2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–piridin–4–il–amina (95 mg, 0,28 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (70 mg, 0,33 mmol).

Rendimiento: 30 mg (25,2 % del teórico)

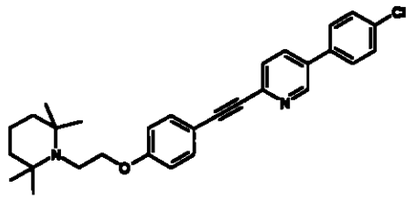
$C_{26}H_{20}ClN_3O$ (M = 425,922)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.21

5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,2,6,6–tetrametil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina



3.21a 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–2,2,6,6–tetrametil–piperidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 500 mg (2,27 mmol) de 4–yodo–fenol y 500 mg (2,08 mmol) de 1–(2–cloro–etil)–2,2,6,6–tetrametil–piperidina.

Rendimiento: 673 mg (83,5 % del teórico)

$C_{17}H_{28}INO$ (M = 387,307)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 388 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 388

Valor R_f: 0,79 (gel de sílice, Cic/EtOAc 4:1)

3.21b 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,2,6,6–tetrametil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–2,2,6,6–tetrametil–piperidina (260 mg, 0,67 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (155 mg, 0,73 mmol).

Rendimiento: 31 mg (9,8 % del teórico)

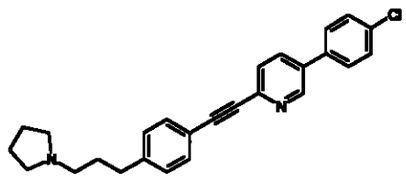
$C_{30}H_{23}ClN_2O$ (M = 473,063)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 473/475 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 473/475

Valor R_f: 0,21 (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1)

Ejemplo 3.22

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–pirrolidin–1–il–propil)–feniletinil]–piridina



3.22a 3–(4–bromo–fenil)–propionaldehído

A una solución de 5,0 g (17,32 mmol) de 4–bromo–yodo–benceno y 3,0 ml (43,67 mmol) de alcohol alílico en 30 ml de DMF se agregan 210 mg (0,86 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 5,23 g (17,32 mmol) de cloruro de tetra–n–butilamonio y 3,6 g de $NaHCO_3$. La solución de reacción se agita durante 2 hs a 60°C y se diluye con 50 ml de agua. La fase acuosa se extrae con 50 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con 50 ml de solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 2,48 g (67,2 % del teórico)

C_9H_9BrO (M = 213,075)

Calculado: pico molecular $(M–H)^–$: 211/213 Experimental: pico molecular $(M–H)^–$: 211/213

Valor R_f: 0,43 (gel de sílice, Cic/EtOAc 4:1)

3.22b 1–[3–(4–bromo–fenil)–propil]–pirrolidina

Se ajusta una solución de 1,03 g (4,82 mmol) de 3–(4–bromo–fenil)–propionaldehído y 0,41 ml (4,82 mmol) de pirrolidina en 50 ml de MeOH con ácido acético glacial a pH 4–5. Luego se agregan 400 mg (6,05 mmol) de $NaBH_3CN$ por partes y la reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluye con 30 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 1,06 g (82,1 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrN$ (M = 268,199)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 268/270 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 268/270

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.22c 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–pirrolidin–1–il–propil)–feniletinil]–piridina

Análogamente al Ejemplo 3.16b ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en lugar de tetrakis–trifenilfosfina–paladio) se obtiene el producto a partir de 72 mg (0,27 mmol) de 1–[3–(4–bromo–fenil)–propil]–pirrolidina y 57 mg (0,27 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina.

Rendimiento: 10 mg (9,6 % del teórico)

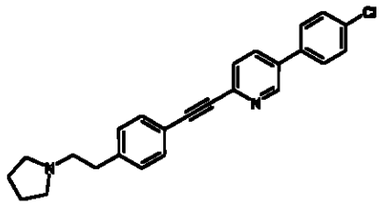
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M = 400,956)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403

Tiempo de retención HPLC: 6,94 min (método A)

Ejemplo 3.23

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etil)–feniletinil]–piridina



3.23a 1–[2–(4–bromo–fenil)–etil]–pirrolidina

A una solución de 1,0 g (4,23 mmol) de clorhidrato de 4–bromo–fenetilamina, 1,8 g (13,0 mmol) de K_2CO_3 y 200 mg (1,20 mmol) de KI en 100 ml de acetonitrilo se agregan lentamente a 75°C 0,51 ml (4,23 mmol) de 1,4–dibromobutano en 20 ml de acetonitrilo y la mezcla de reacción se agita durante otras 4 hs a 75°C. La solución de

reacción se diluye con 100 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Rendimiento: 540 mg (50,2 % del teórico)

$C_{12}H_{16}BrN$ (M = 254,172)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 254/256 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 254/256

Valor R_f: 0,54 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.23b 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etil)–feniletinil]–piridina

Análogamente al Ejemplo 3.16b se obtiene el producto a partir de 60 mg (0,23 mmol) de 1–[2–(4–bromo–fenil)–etil]–pirrolidina y 50 mg (0,23 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina.

Rendimiento: 8 mg (8,7 % del teórico)

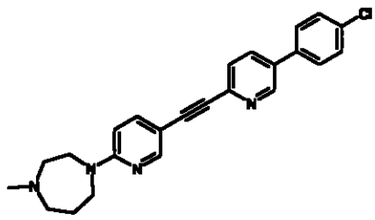
$C_{25}H_{23}ClN_2$ (M = 386,928)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 387/389 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 387/389

Tiempo de retención HPLC: 6,45 min (método A)

Ejemplo 3.24

1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–4–metil–[1,4]diazepan



3.24a 1–(5–bromo–piridin–2–il)–4–metil–[1,4]diazepan

Se calientan 1,5 g (5,29 mmol) de 5–bromo–2–yodobenceno y 1,5 ml (11,7 mmol) de 1–metilhomopiperazina durante 1,5 hs a 170°C. Tras enfriar la mezcla de reacción, se agregan 40 ml de solución semisaturada de $NaHCO_3$ y 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:1).

Rendimiento: 1,10 g (77,1 % del teórico)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M = 270,174)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272

Valor R_f: 0,57 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2)

3.24b 1–(5–yodo–piridin–2–il)–4–metil–[1,4]diazepan

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–(5–bromo–piridin–2–il)–4–metil–[1,4]diazepan (472 mg, 1,75 mmol).

Rendimiento: 546 mg (98,5 % del teórico)

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M = 317,175)

Tiempo de retención HPLC: 4,56 min (método A)

3.24c 1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–4–metil–[1,4]diazepan

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–(5–yodo–piridin–2–il)–4–metil–[1,4]diazepan (237 mg, 0,75 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (161 mg, 0,75 mmol).

Rendimiento: 54 mg (17,9 % del teórico)

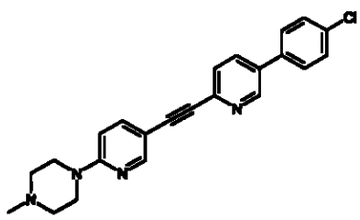
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M = 402,931)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 6,79 min (método A)

Ejemplo 3.25

1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–4–metil–piperazina



3.25a 1–(5–bromo–piridin–2–il)–4–metil–piperazina

Análogamente al Ejemplo 3.24a se obtiene el producto a partir de 1,5 g (5,28 mmol) de 5–bromo–2–yodopiridina y 1,3 ml (11,7 mmol) de N–metilpiperazina.

Rendimiento: 1,15 g (85,1 % del teórico)

$C_{10}H_{14}BrN_3$ (M = 256,147)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 256/258 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 256/258

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.25b 1–(5–yodo–piridin–2–il)–4–metil–piperazina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–(5–bromo–piridin–2–il)–4–metil–piperazina (500 mg, 1,95 mmol).

Rendimiento: 532 mg (89,9 % del teórico)

$C_{10}H_{14}IN_3$ (M = 303,148)

Tiempo de retención HPLC: 4,59 min (método A)

3.25c 1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–4–metil–piperazina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–(5–yodo–piridin–2–il)–4–metil–piperazina (235 mg, 0,78 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (167 mg, 0,78 mmol).

Rendimiento: 15 mg (5,0 % del teórico)

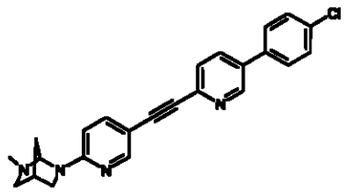
$C_{23}H_{21}ClN_4$ (M = 388,904)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 389/391 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 389/391

Tiempo de retención HPLC: 6,79 min (método A)

Ejemplo 3.26

(*1S,4S*)–2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–6–metil–2,6–diaza–biciclo[2,2,1]heptano



3,26a (*1S, 4S*)–2–(5–bromo–piridin–2–il)–6–metil–2,6–diaza–biciclo[2,2,1]heptano

Se agita una solución de 300 mg (1,10 mmol) de dibromhidrato de (*1S,4S*)–2–metil–2,5–diazabiciclo[2,2,1]heptano, 0,75 ml (4,40 mmol) de etildiisopropilamina y 270 mg (1,11 mmol) de 2,5–dibromopiridina en 1,5 ml de *n*–butanol durante 18 hs a 115°C. El solvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de EtOAc y se acidifica con HCl 1 M. La fase acuosa se alcaliniza dos veces con solución de K_2CO_3 2 M y se extrae con 30 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 70 mg (23,8 % del teórico)

$C_{11}H_{14}BrN_3$ (M = 268,158)

Tiempo de retención HPLC: 4,07 min (método A)

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.26b (*1S, 4S*)–2–(5–yodo–piridin–2–il)–6–metil–2,6–diaza–biciclo[2,2,1]heptano

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de (*1S, 4S*)–2–(5–bromo–piridin–2–il)–6–metil–2,6–diaza–biciclo[2,2,1]heptano (70 mg, 0,26 mmol).

Rendimiento: 45 mg (54,7 % del teórico)

$C_{11}H_{14}IN_3$ (M = 315,159)

Tiempo de retención HPLC: 4,18 min (método A)

Valor R_f: 0,06 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.26c (*1S,4S*)–2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–6–metil–2,6–diaza–biciclo[2,2,1]heptano

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (*1S, 4S*)–2–(5–yodo–piridin–2–il)–6–metil–2,6–diaza–biciclo[2,2,1]heptano (45 mg, 0,14 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (51 mg, 0,24 mmol).

Rendimiento: 6 mg (10,3 % del teórico)

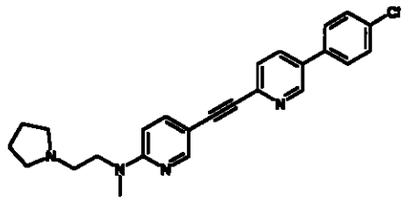
$C_{24}H_{21}ClN_4$ (M = 400,915)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403

Tiempo de retención HPLC: 6,44 min (método A)

Ejemplo 3.27

{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina



3.27a (5–bromo–piridin–2–il)–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Análogamente al Ejemplo 3.24a (tiempo de reacción 2,5 hs) se obtiene el producto a partir de 11,5 g (40,5 mmol) de 5–bromo–2–yodopiridina y 6,3 ml (11,7 mmol) de metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina.

Rendimiento: 4,0 g (34,8 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286

Valor R_f: 0,37 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 5,09 min (método A)

3.27b (5–yodo–piridin–2–il)–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de (5–bromo–piridin–2–il)–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina (1,1 g, 3,87 mmol).

Rendimiento: 1,0 g (81,1 % del teórico)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M = 331,202)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 332 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 332

Tiempo de retención HPLC: 5,19 min (método A)

3.27c {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (5–yodo–piridin–2–il)–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina (100 mg, 0,30 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (65 mg, 0,30 mmol).

Rendimiento: 43 mg (34,2 % del teórico)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M = 416,958)

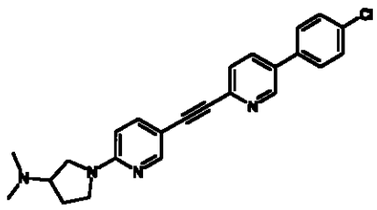
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Valor R_f: 0,25 (Alox, Cic/EtOAc 2:1).

Tiempo de retención HPLC: 7,57 min (método A)

Ejemplo 3.28

(1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–il)–dimetil–amina



3.28a [1–(5–bromo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–il]–dimetil–amina

Se agita una solución de 215 mg (0,88 mmol) de 2,5–dibromobenceno, 100 mg (0,88 mmol) de 3–(dimetilamino)–pirrolidina y 0,60 ml (3,51 mmol) de etildiisopropilamina en 0,5 ml de *n*–butanol durante 30 min en el microondas a 150°C. El solvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua. La fase acuosa se acidifica con HCl 1 M. Las fases se separan y luego la fase acuosa se alcaliniza con solución de Na_2CO_3 2 M y se extrae con 40 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 179 mg (75,6 % del teórico)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M = 270,174)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.28b [1–(5–yodo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–il]–dimetil–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de [1–(5–bromo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–il]–dimetil–amina (160 mg, 0,59 mmol).

Rendimiento: 168 mg (89,5 % del teórico)

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M = 317,175)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 318 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 318

Tiempo de retención HPLC: 3,56 min (método A)

3.28c (1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–il)–dimetil–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de [1–(5–yodo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–il]–dimetil–amina (160 mg, 0,50 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (108 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 8 mg (3,9 % del teórico)

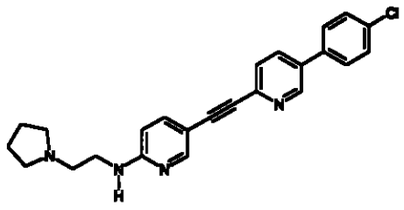
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M = 402,931)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 6,37 min (método A)

Ejemplo 3.29

{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina



3.29a (5–bromo–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

A una solución de 1,5 g (6,33 mmol) de 2,5–dibromopiridina y 0,98 ml (7,60 mmol) de 1–(2–aminoetil)–pirrolidina en 60 ml de tolueno se vierten en forma sucesiva 13,8 g (100,0 mmol) de K_2CO_3, 79 mg (0,12 mmol) de 2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo y 28 mg (0,12 mmol) de $Pd(OAc)_2$. La reacción se hierve a reflujo durante 40

hs. El solvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 150 ml de EtOAc y 100 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. Una purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/MeOH/NH_3 19:1:0,1 luego EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 145 mg (8,5 % del teórico)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M = 270,174)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.29b {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Análogamente al Ejemplo 3.16b se obtiene el producto a partir de 90 mg (0,33 mmol) de (5–bromo–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina y 88 mg (0,41 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina.

Rendimiento: 4 mg (5,8 % del teórico)

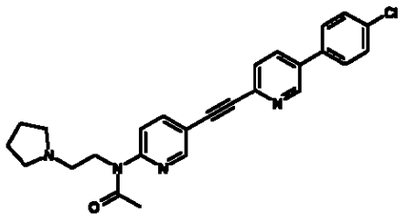
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M = 402,931)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 6,71 min (método A)

Ejemplo 3.30

N–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–*N*–(2–pirrolidin–1–il–etil)–acetamida



En una solución de 89 mg (0,22 mmol) de {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina en 2 ml de DCM se vierten 45 µL (0,48 mmol) de acetanhídrido. La solución de reacción se agita durante 16 hs a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por medio de HPLC–MS.

Rendimiento: 62 mg (63,0 % del teórico)

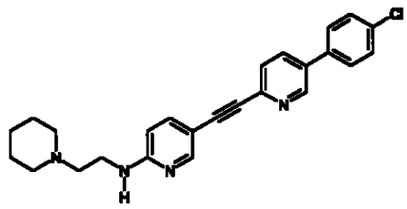
$C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M = 444,968)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447

Valor R_f: 0,38 (Alox, Cic/EtOAc 1:1).

Ejemplo 3.31

{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–piperidin–1–il–etil)–amina



3.31a (5–bromo–piridin–2–il)–(2–piperidin–1–il–etil)–amina

Se calientan 800 mg (3,38 mmol) de 2,5–dibromobenceno y 1,0 g (7,80 mmol) de N–(2–aminoetil)piperidina durante 45 min a 170°C. Tras enfriar la mezcla de reacción, se agregan 80 ml de EtOAc y se filtra. El filtrado se lava dos veces con 40 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ por vez y se seca sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:2).

Rendimiento: 720 mg (75,0 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.31b (5–yodo–piridin–2–il)–(2–piperidin–1–il–etil)–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de (5–bromo–piridin–2–il)–(2–piperidin–1–il–etil)–amina (720 mg, 2,53 mmol).

Rendimiento: 750 mg (89,4 % del teórico)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M = 331,202)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 332 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 332

Tiempo de retención HPLC: 4,32 min (método A)

3.31c {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–piperidin–1–il–etil)–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (5–yodo–piridin–2–il)–(2–piperidin–1–il–etil)–amina (397 mg, 1,20 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (256 mg, 1,20 mmol).

Rendimiento: 230 mg (46,0 % del teórico)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M = 416,958)

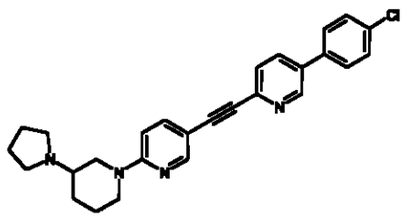
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 7,26 min (método A)

Ejemplo 3.32

5'–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,2']bipiridinilo



3.32a 5'–bromo–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,2']bipiridinilo

Análogamente al Ejemplo 3.31a (tiempo de reacción: 35 min a 160°C) se obtiene el producto a partir de 2,37 g (10,0 mmol) de 2,5–dibromopiridina y 1,6 g (10,4 mmol) de 3–pirrolidin–1–il–piperidina.

Rendimiento: 700 mg (21,8 % del teórico)

$C_{14}H_{20}BrN_3$ (M = 310,240)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 310/312 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 310/312

Tiempo de retención HPLC: 5,06 min (método B)

3.32b 5'–yodo–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,2']bipiridinilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5'–bromo–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,2']bipiridinilo (700 mg, 2,26 mmol).

Rendimiento: 700 mg (86,9 % del teórico)

$C_{14}H_{20}IN_3$ (M = 357,240)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 358 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 358

Tiempo de retención HPLC: 5,20 min (método A)

3.32c 5'–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,2']bipiridinilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5'–yodo–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2*H*–[1,2']bipiridinilo (179 mg, 0,50 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (107 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 120 mg (54,2 % del teórico)

$C_{27}H_{27}ClN_4$ (M = 442,996)

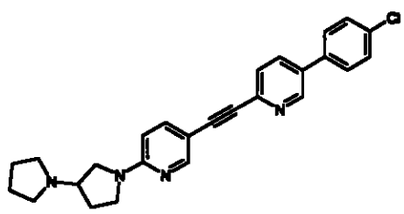
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 443/445 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 443/445

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 7,40 min (método A)

Ejemplo 3.33

1'–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–[1,3']bipirrolidinilo



3.33a 1'–bencil–[1,3']bipirrolidinilo

A una solución de 1,23 ml (15,0 mmol) de pirrolidina y 2,41 ml (15,0 mmol) de N–bencilpirrolidinona en 100 ml de THF se agregan 3,82 g (18,0 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y se acidifica con 2 ml de ácido acético. La reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 200 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae dos veces con 200 ml de EtOAc por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2).

Rendimiento: 1,80 g (52,1 % del teórico)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M = 230,356)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 231 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 231

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.33b [1,3']Bipirrolidinilo

En una solución de 1,80 g (7,42 mmol) de 1'–bencil–[1,3']bipirrolidinilo en 80 ml de MeOH se vierten 180 mg de Pd/C 10%. La solución de reacción se agita durante 5 hs a temperatura ambiente y 3 bar de H_2. Se agregan otros 180 mg de Pd/C 10% y a las 4 h, 100 mg de hidróxido de paladio. La reacción se agita otras 6 hs a temperatura ambiente y 3 bar de H_2. Se absorbe el catalizador y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 900 mg (86,5 % del teórico)

$C_8H_{16}N_2$ (M = 140,230)

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2)

3.33c 1'–(5–bromo–piridin–2–il)–[1,3']bipirrolidinilo

Análogamente al Ejemplo 3.31a (tiempo de reacción: 60 min a 170°C) se obtiene el producto a partir de 1,52 g (6,40 mmol) de 2,5–dibromopiridina y 0,90 g (6,42 mmol) de [1,3']bipirrolidinilo.

Rendimiento: 700 mg (36,8 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrN_3$ (M = 296,213)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 296/298 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 296/298

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.33d 1'–(5–yodo–piridin–2–il)–[1,3']bipirrolidinilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1'–(5–bromo–piridin–2–il)–[1,3']bipirrolidinilo (700 mg, 2,36 mmol).

Rendimiento: 650 mg (80,1 % del teórico)

$C_{13}H_{18}IN_3$ (M = 343,213)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 344 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 344

Tiempo de retención HPLC: 3,95 min (método A)

3.33e 1'–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–[1,3']bipirrolidinilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1'–(5–yodo–piridin–2–il)–[1,3']bipirrolidinilo (172 mg, 0,50 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (107 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 65 mg (30,3 % del teórico)

$C_{26}H_{25}ClN_4$ (M = 428,969)

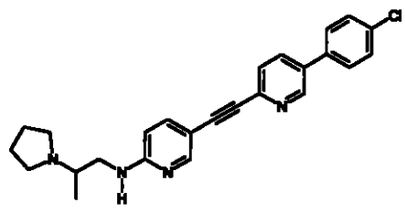
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 429/431 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 429/431

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 6,71 min (método A)

Ejemplo 3.34

{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina



3.34a *N*–(5–bromo–piridin–2–il)–2–cloro–propionamida

A una solución de 3,46 g (20,0 mmol) de 2–amino–5–bromopiridina y 6,12 ml (44,0 mmol) de trietilamina en 80 ml de DCM se agrega gota a gota a 0°C 2,14 ml (22,0 mmol) de cloruro de ácido 2–cloropropiónico en 5 ml de DCM. Se retira el baño de hielo y la solución de reacción se agita durante otras 1,5 hs a temperatura ambiente. Nuevamente se agregan gota a gota 0,40 ml (4,12 mmol) de cloruro de ácido 2–cloropropiónico y la solución se agita durante otra hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 80 ml de agua, se lava una vez con 80 ml de solución saturada de NaCl y se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con un poco de EtOAc, se recoge y se seca.

Rendimiento: 3,50 g (66,4 % del teórico)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M = 263,523)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 263/265/267 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 263/265/267

Valor R_f: 0,85 (gel de sílice, PE/EtOAc 6:4)

3.34b *N*–(5–bromo–piridin–2–il)–2–pirrolidin–1–il–propionamida

A una solución de 3,5 g (13,3 mmol) de *N*–(5–bromo–piridin–2–il)–2–cloro–propionamida en 50 ml de DMF se vierten en forma sucesiva 4,01 g (29,0 mmol) de K_2CO_3 y 1,19 ml (14,5 mmol) de pirrolidina. La reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente y se mezcla con 150 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: PE/EtOAc 4:6 luego EtOAc).

Rendimiento: 1,80 g (45,4 % del teórico)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_3$ (M = 298,185)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300

Tiempo de retención HPLC: 4,21 min (método A)

3.34c (5–bromo–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina

En una atmósfera de nitrógeno se agregan gota a gota a una solución enfriada a 0°C de 1,8 g (6,04 mmol) de *N*–(5–bromo–piridin–2–il)–2–pirrolidin–1–il–propionamida en 30 ml de THF 6,00 ml (6,00 mmol) de solución de hidruro de aluminio y litio 1 M en THF de modo tal que la temperatura interna no supere los 4°C. La solución de reacción se agita durante otros 20 min a 0°C. Cuidadosamente se agrega gota a gota EtOAc, el complejo de aluminio se mezcla con 0,2 ml de agua, luego con 0,2 ml de solución de hidróxido de sodio al 15% y por último con 0,6 ml de agua. Se absorbe el precipitado producido y el filtrado se diluye con 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se lava con 30 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ y se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 700 mg (40,8 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286

Valor R_f: 0,32 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 4,63 min (método A)

3.34d (5–yodo–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de (5–bromo–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina (600 mg, 2,11 mmol).

Rendimiento: 560 mg (80,1 % del teórico)

3.34e {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (5–yodo–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina (250 mg, 0,76 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (165 mg, 0,77 mmol).

Rendimiento: 95 mg (29,5 % del teórico)

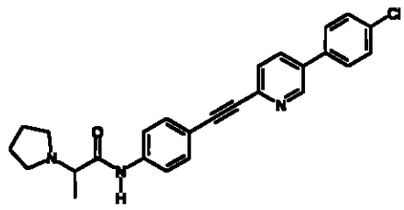
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M = 416,958)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 7,19 min (método A)

Ejemplo 3.35

N–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–2–pirrolidin–1–il–propionamida



3.35a 4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenilamina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 4–yodoanilina (732 mg, 3,28 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (700 mg, 3,28 mmol).

Rendimiento: 440 mg (44,1 % del teórico)

$C_{19}H_{13}ClN_2$ (M = 304,782)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 305/307 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 305/307

Tiempo de retención HPLC: 5,70 min (método A)

3.35b *N*–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–2–pirrolidin–1–il–propionamida

En una solución de 100 mg (0,70 mmol) de ácido 2–pirrolidin–1–il–propiónico en 10 ml de THF se vierten en forma sucesiva 0,18 ml (1,31 mmol) de trietilamina y 269 mg (0,84 mmol) de TBTU. La solución se agita durante 1 h a temperatura ambiente y luego se agregan 200 mg (0,66 mmol) de 4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenilamina. La solución de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La conversión no es completa. Por ello, en la mezcla de reacción se vierten 100 mg (0,70 mmol) de ácido 2–pirrolidin–1–il–propiónico en 10 ml de THF (1 h activado por agitación con 0,18 ml (1,31 mmol) de trietilamina y 269 mg (0,84 mmol) de TBTU). La solución de reacción se agita durante otras 16 hs y se diluye con solución de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2).

Rendimiento: 40 mg (14,2 % del teórico)

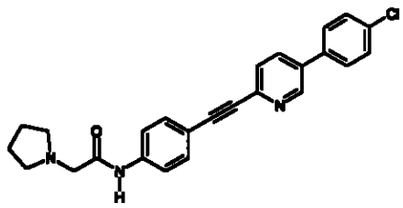
$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M = 429,954)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 430/432 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 430/432

Tiempo de retención HPLC: 7,29 min (método A)

Ejemplo 3.36

N–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–2–pirrolidin–1–il–acetamida



Análogamente al Ejemplo 3.35b se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,66 mmol) de 4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenilamina y 100 mg (0,77 mmol) de ácido pirrolidin–1–il–acético.

Rendimiento: 5 mg (1,8 % del teórico)

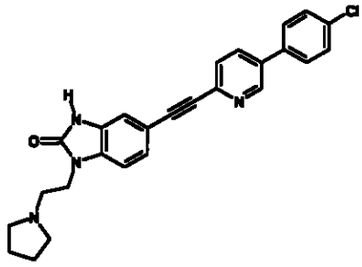
$C_{25}H_{22}ClN_3O$ (M = 415,927)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 416/418 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 416/418

Tiempo de retención HPLC: 6,75 min (método B)

Ejemplo 3.37

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona



3.37a (4–bromo–2–nitro–fenil)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

En una solución de 5,00 g (22,7 mmol) de 2–bromo–5–fluoronitrobenceno y 2,59 g (22,7 mmol) de 1–(2–amino)–pirrolidina en 20 ml de acetonitrilo se vierten 4,42 g (32,0 mmol) de K_2CO_3. La solución de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución se filtra y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 9:1).

Rendimiento: 5,90 g (82,6 % del teórico)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M = 314,184)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 314/316 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 314/316

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

3.37b 4–bromo–*N*¹–(2–pirrolidin–1–il–etil)–bencen–1,2–diamina

En una solución de 1,00 g (3,18 mmol) de (4–bromo–2–nitro–fenil)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina en 100 ml de MeOH se vierten 100 mg de níquel Raney. La solución de reacción se agita durante 15 min a 3 bar de H_2 y temperatura ambiente. Después de filtrar, el solvente se elimina al vacío y el producto se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 850 mg (94,0 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286

Tiempo de retención HPLC: 4,56 min (método A)

3.37c 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona

En una solución de 853 mg (3,00 mmol) de 4–bromo–*N*¹–(2–pirrolidin–1–il–etil)–bencen–1,2–diamina en 20 ml de THF se vierten a temperatura ambiente 600 mg (3,70 mmol) de CDI. La solución de reacción se calienta a 40°C y se agita durante 30 min a esta temperatura. Se agregan otros 600 mg (3,70 mmol) de CDI y la reacción se agita durante 30 min más a 40°C. La solución se diluye con solución semisaturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con acetonitrilo, se filtra el precipitado y se seca al aire.

Rendimiento: 500 mg (53,7 % del teórico)

$C_{13}H_{16}BrN_3O$ (M = 310,196)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 310/312 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 310/312

Tiempo de retención HPLC: 4,30 min (método A)

3.37d 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona (150 mg, 0,48 mmol).

Rendimiento: 140 mg (81,0 % del teórico)

$C_{13}H_{16}IN_3O$ (M = 357,196)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 358 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 358

Tiempo de retención HPLC: 4,53 min (método A)

3.37e 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona (140 mg, 0,39 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (83 mg, 0,39 mmol).

Rendimiento: 7 mg (3,7 % del teórico)

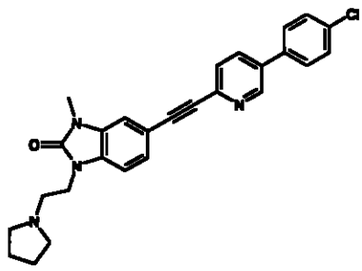
$C_{26}H_{23}ClN_4O$ (M = 442,952)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 443/445 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 443/445

Tiempo de retención HPLC: 6,78 min (método A)

Ejemplo 3.38

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona



3.38a 5–bromo–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona

En una solución de 200 mg (0,65 mmol) de 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona en 4 ml de DMSO se vierten a temperatura ambiente 73 mg (0,65 mmol) de *ter*–butóxido de potasio. La solución de reacción se agita durante 30 min y luego se agregan 40 µL (0,65 mmol) de yodometano y se agita durante 30 min más. La mezcla se mezcla con solución semisaturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrae dos veces con 30 ml de EtOAc por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 180 mg (86,1 % del teórico)

$C_{14}H_{18}BrN_3O$ (M = 324,223)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 324/326 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 324/326

Tiempo de retención HPLC: 4,69 min (método B)

3.38b 5–yodo–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5–bromo–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona (160 mg, 0,49 mmol).

Rendimiento: 120 mg (65,6 % del teórico)

$C_{14}H_{18}IN_3O$ (M = 371,223)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 372 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 372

Tiempo de retención HPLC: 5,02 min (método A)

3.38c 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona (120 mg, 0,32 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (68 mg, 0,32 mmol).

Rendimiento: 15 mg (9,8 % del teórico)

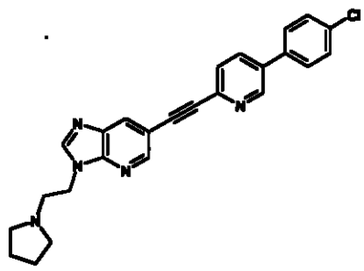
$C_{27}H_{25}ClN_4O$ (M = 456,980)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 457/459 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 457/459

Tiempo de retención HPLC: 7,11 min (método A)

Ejemplo 3.39

6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–(2–pirrolidin–1–il–etil)–3*H*–imidazo[4,5–*b*]piridina



3.39a (5–bromo–3–nitro–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

En una solución de 600 mg (2,53 mmol) de 5–bromo–2–cloro–3–nitropiridina y 0,32 ml (2,53 mmol) de 1–(2–aminoetil)–pirrolidina en 3 ml de *n*–butanol se vierten 0,86 ml (5,05 mmol) de etildiopropilamina. La reacción se calienta a 50°C y se agita durante una hora a esta temperatura. El solvente se elimina al vacío y el residuo se mezcla con 40 ml de agua y se acidifica con HCl 1 M. La fase acuosa se extrae con 20 ml de EtOAc y luego se alcaliniza la fase acuosa con solución saturada de K_2CO_3. La

fase acuosa se extrae con 40 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 692 mg (86,9 % del teórico)

$C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ (M = 315,172)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 315/317 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 315/317

Tiempo de retención HPLC: 5,00 min (método A)

Valor R_f: 0,08 (gel de sílice, Clc/EtOAc 2:1)

3.39b 5–bromo–*N*²–(2–pirrolidin–1–il–etil)–piridin–2,3–diamina

En una solución de 680 mg (2,16 mmol) de (5–bromo–3–nitro–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina en 40 ml de EtOAc se vierten a temperatura ambiente 2,44 g (10,8 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) y 2,20 g (26,2 mmol) de $NaHCO_3$. La reacción se calienta a reflujo durante 1,5 h y luego se diluye con 20 ml de agua. La fase acuosa se acidifica con HCl 1 M y se separa de la fase orgánica. La fase acuosa se alcaliniza con solución saturada de K_2CO_3 y se extrae dos veces con 40 ml de EtOAc por vez. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 479 mg (77,8 % del teórico)

$C_{11}H_{17}BrN_4$ (M = 285,189)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 285/287 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 285/287

Tiempo de retención HPLC: 3,9 min (método A)

3.39c 6–bromo–3–(2–pirrolidin–1–il–etil)–3*H*–imidazo[4,5–*b*]piridina

Se calienta a reflujo una solución de 470 mg (1,65 mmol) de 5–bromo–*N*²–(2–pirrolidin–1–il–etil)–piridin–2,3–diamina en 10 ml de ácido fórmico durante 1,5 hs. Con solución saturada de K_2CO_3 se alcaliniza y se extrae con 40 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 466 mg (95,8 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrN_4$ (M = 295,184)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297

Tiempo de retención HPLC: 4,0 min (método A)

3.39d 6–yodo–3–(2–pirrolidin–1–il–etil)–3*H*–imidazo[4,5–*b*]piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 6–bromo–3–(2–pirrolidin–1–il–etil)–3*H*–imidazo[4,5–*b*]piridina (450 mg, 1,52 mmol).
Rendimiento: 510 mg (97,8 % del teórico)
$C_{12}H_{15}IN_4$ (M = 342,185)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 343 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 343
Tiempo de retención HPLC: 4,08 min (método A)
Valor R_f: 0,09 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

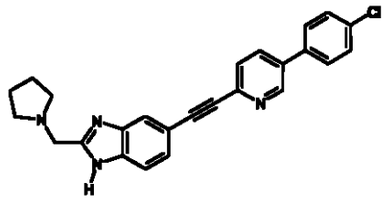
3.39e 6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–(2–pirrolidin–1–il–etil)–3*H*–imidazo[4,5–*b*]piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 6–yodo–3–(2–pirrolidin–1–il–etil)–3*H*–imidazo[4,5–*b*]piridina (300 mg, 0,88 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (187 mg, 0,88 mmol).
Rendimiento: 67 mg (17,9 % del teórico)
$C_{25}H_{22}ClN_5$ (M = 427,941)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430
Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
Tiempo de retención HPLC: 6,52 min (método A)

Ejemplo 3.40

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol



3.40a (5–nitro–1*H*–benzoimidazol–2–il)–metanol

En una solución de 6,24 g (40,8 mmol) de 4–nitro–o–fenilendiamina en 80 ml de HCl semiconcentrado se vierten 6,2 g (81,5 mmol) de ácido glicólico. La solución de reacción se calienta a reflujo durante 4 hs y el solvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en agua y se basifica con NaOH 2 N. El producto se precipita y se agita durante otra hora más en baño de hielo. El precipitado se absorbe y se lava en forma sucesiva con agua y PE. El producto se seca a 40°C. Éste contiene todavía el 40% de 4–nitro–o–fenilendiamina. Nuevamente se recoge en HCl semiconcentrado y tras agregar 6,5 ml de ácido glicólico (57% en agua) se hierve a reflujo durante 3 hs y otras 12 hs a 80°C. El solvente se elimina al vacío y el residuo se disuelve en agua y se

alcaliniza con NaOH 6 N, precipitándose el producto. El precipitado se absorbe y se lava en forma sucesiva con agua y PE. El producto se seca a 50°C en una estufa de secado con aire en circulación.

Rendimiento: 6,40 g (81,3 % del teórico)

$C_8H_7N_3O_3$ (M = 193,163)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 194 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 194

Valor R_f: 0,13 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.40b 2–clorometil–5–nitro–1*H*–benzoimidazol

A una solución de 6,4 g (33,1 mmol) de (5–nitro–1*H*–benzoimidazol–2–il)–metanol en 100 ml de DCM se agregan lentamente a 10°C 20 ml (275 mmol) de cloruro de tionilo. La reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y el solvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con DCM, se absorbe, se lava con DCM y éter y se seca en una estufa de secado con aire en circulación a 35°C.

Rendimiento: 7,01 g (100 % del teórico)

$C_8H_6ClN_3O_3$ (M = 211,609)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 212/214 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 212/214

Tiempo de retención HPLC: 4,1 min (método B)

3.40c 5–nitro–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol

En una solución de 6,00 g (28,4 mmol) de 2–clorometil–5–nitro–1*H*–benzoimidazol en 100 ml de DCM se vierten 9,47 ml (113 mmol) de pirrolidina. La reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se lava cuatro veces con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 5,50 g (78,8 % del teórico)

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (M = 246,271)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 247 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 247

Valor R_f: 0,22 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

3.40d 2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol–5–ilamina

En una solución de 5,50 g (22,3 mmol) de 5–nitro–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol en 50 ml de MeOH se vierte 1,00 g de níquel Raney. La solución de reacción se agita durante 30 horas a 3 bar de H_2 y temperatura ambiente. Después de filtrar, el solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2).

561.
560

Rendimiento: 3,10 g (64,2 % del teórico)

$C_{12}H_{16}N_4$ (M = 216,288)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 217 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 217

3.40e 5–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol

Se suspenden 3,10 g (14,3 mmol) de 2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol–5–ilamina en 32,2 ml de ácido bromhídrico al 48% y 32,2 ml de agua y la solución se enfría a 0°C. Se agrega gota a gota lentamente una solución 2,5 M de nitrito de sodio (1,68 g en 9,7 ml de agua), de modo que la temperatura interna no supere los 5°C. La reacción se agita durante 10 min a 0°C y luego se agregan gota a gota 3,50 g (24,37 mmol) de CuBr en 11,3 ml de ácido bromhídrico al 48%. La reacción se calienta a 60°C y se agita durante una hora a esta temperatura. El solvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con isopropanol. El precipitado se absorbe y se lava con isopropanol. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice ($MeOH/NH_3$ 9:1).

Rendimiento: 2,20 g (54,8 % del teórico)

$C_{12}H_{14}BrN_3$ (M = 280,169)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 280/282 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 280/282

Tiempo de retención HPLC: 4,47 min (método A)

3.40f 5–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol (700 mg, 2,50 mmol).

Rendimiento: 200 mg (24,5 % del teórico)

$C_{12}H_{14}IN_3$ (M = 327,170)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 328 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 328

Tiempo de retención HPLC: 4,55 min (método A)

3.40g 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol (200 mg, 0,61 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (131 mg, 0,61 mmol).

Rendimiento: 5 mg (2,0 % del teórico)

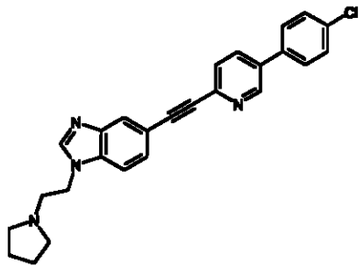
$C_{25}H_{21}ClN_4$ (M = 412,926)

Calculado: pico molecular $(M–H)^–$: 411/413 Experimental: pico molecular $(M–H)^–$: 411/413

Tiempo de retención HPLC: 3,94 min (método A)

Ejemplo 3.41

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–benzoimidazol



3.41a 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–benzoimidazol

Se calienta a reflujo una solución de 904 mg (3,18 mmol) de 4–bromo–N^1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–bencen–1,2–diamina en 5 ml de ácido fórmico durante 1,5 hs. Se alcaliniza con solución semisaturada de $NaHCO_3$ y se extrae dos veces con 70 ml de EtOAc por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 750 mg (80,2 % del teórico)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M = 294,197)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 294/296 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 294/296

Tiempo de retención HPLC: 3,78 min (método A)

3.41b 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–benzoimidazol

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–benzoimidazol (750 mg, 2,55 mmol).

Rendimiento: 680 mg (78,2 % del teórico)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M = 341,197)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 342 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 342

Tiempo de retención HPLC: 4,04 min (método A)

3.41c 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–benzoimidazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–benzoimidazol (150 mg, 0,44 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (94 mg, 0,44 mmol).

Rendimiento: 26 mg (13,7 % del teórico)

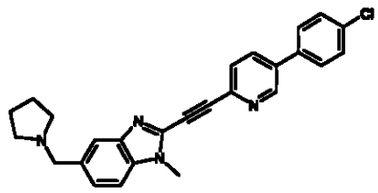
$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M = 426,953)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429

Tiempo de retención HPLC: 6,51 min (método A)

Ejemplo 3.42

2–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol



3.42a Metil–(2–nitro–4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–amina

En una solución de 4,70 g (26,1 mmol) de 4–metilamino–3–nitro–benzaldehído en 100 ml de THF se vierten 5,55 g (78,0 mmol) de pirrolidina y la mezcla de reacción se acidifica con ácido acético glacial. Se agregan 6,36 g (30,0 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y la mezcla de reacción se seca a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se mezcla con solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con 200 ml de solución semisaturada de $NaHCO_3$ y se secan sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 9:1).

Rendimiento: 2,00 g (32,6 % del teórico)

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (M = 235,288)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 236 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 236

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

3.42b *N*¹–metil–4–pirrolidin–1–ilmetil–bencen–1,2–diamina

A una solución de 1,00 g (4,25 mmol) de metil–(2–nitro–4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–amina en 60 ml de EtOAc se agregan a temperatura ambiente 4,85 g (21,5 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) y 4,45 g (53,0 mmol) de $NaHCO_3$. La reacción se calienta durante 2 hs a reflujo y luego se diluye con 100 ml de solución 1 M de $KHSO_4$ y un poco de agua. La mezcla se filtra. La fase acuosa se mezcla con K_2CO_3 y se extrae dos veces con 80 ml de EtOAc por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 850 mg (97,4 % del teórico)

$C_{12}H_{19}N_3$ (M = 205,305)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 206 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 206
Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.42c 1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol

Se calienta a reflujo una solución de 850 mg (4,14 mmol) de *N*¹–metil–4–pirrolidin–1–ilmetil–bencen–1,2–diamina en 4 ml de ácido fórmico durante 1,5 hs. Se alcaliniza con 250 ml de solución semisaturada de $NaHCO_3$ y se extrae dos veces con 70 ml de EtOAc por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 650 mg (72,9 % del teórico)

$C_{13}H_{17}N_3$ (M = 215,301)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 216 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 216
Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.42d 2–yodo–1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol

En una solución enfriada a –75°C de 250 mg (1,16 mmol) de 1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol en 8 ml de THF se vierten 0,80 ml (1,28 mmol) de solución 1,6 M de *n*–butil–litio en hexano. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a esta temperatura y luego se agregan 288 mg (1,28 mmol) de N–yodosuccinimida en 5 ml de THF. El baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se adicionan 12 ml de HCl 0,1 M y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 140 mg (22,2 % del teórico)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M = 341,197)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 342 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 342
Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
Tiempo de retención HPLC: 3,89 min (método A)

3.42e 2–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 2–yodo–1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–benzoimidazol (100 mg, 0,29 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (68 mg, 0,32 mmol).

Rendimiento: 9 mg (7,2 % del teórico)

$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M = 426,953)

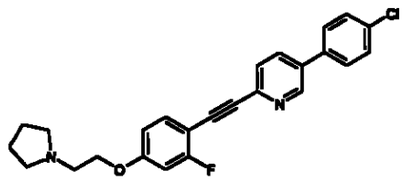
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 6,69 min (método A)

Ejemplo 3.43

5–(4–cloro–fenil)–2–[2–fluoro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.43a 1–[2–(3–fluoro–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 13,6 g (57,0 mmol) de 3–fluoro–4–yodo–fenol y 9,69 g (57,0 mmol) de clorhidrato de *N*–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 17,1 g (89,6 % del teórico)

$C_{12}H_{15}FINO$ (M = 335,162)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 336 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 336

Valor R_f: 0,57 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

3.43b 5–(4–cloro–fenil)–2–[2–fluoro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(3–fluoro–4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina (500 mg, 0,75 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (159 mg, 0,75 mmol).

Rendimiento: 48 mg (15,4 % del teórico)

$C_{25}H_{22}ClFN_2O$ (M = 420,918)

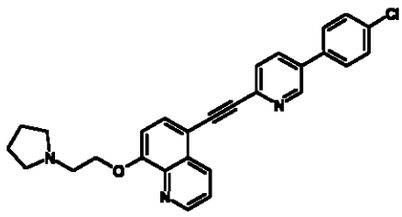
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 421/423 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 421/423

Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 7,74 min (método A)

Ejemplo 3.44

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–8–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–quinolina



3.44a 5–yodo–8–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–quinolina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 700 mg (2,58 mmol) de 5–yodo–quinolin–8–ol y 450 mg (2,59 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 829 mg (87,2 % del teórico)

$C_{15}H_{17}IN_2O$ (M = 368,220)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 369 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 369

Tiempo de retención HPLC: 5,56 min (método B)

3.44b 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–8–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–quinolina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–8–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–quinolina (200 mg, 0,54 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (116 mg, 0,54 mmol).

Rendimiento: 23 mg (9,4 % del teórico)

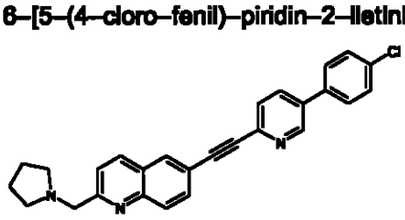
$C_{28}H_{24}ClN_3O$ (M = 453,976)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 454/456 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 454/456

Tiempo de retención HPLC: 7,40 min (método A)

Ejemplo 3.45

6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina



3.45a 6–bromo–2–bromometil–quinolina

En una solución de 10,0 g (45,0 mmol) de 6–bromo–2–metil–quinolina en 60 ml de tetracloruro de carbono se vierten en forma sucesiva 148 mg (1,00 mmol) de α,α–azoisobutironitrilo y 8,01 g (45,0 mmol) de N–bromosuccinimida. La mezcla de reacción se calienta durante 8 hs a reflujo. Se filtra y el filtrado se lava dos veces con

agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 4:1).
Rendimiento: 5,10 g (37,7 % del teórico)
$C_{10}H_7Br_2N$ (M = 300,982)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 300/302/304 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 300/302/304
Tiempo de retención HPLC: 5,75 min (método B)

3.45b 6–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina

En una solución de 1,40 ml (16,8 mmol) de pirrolidina y 6,34 g (45,9 mmol) de K_2CO_3 en 50 ml de acetonitrilo se vierten 4,60 g (15,28 mmol) de 6–bromo–2–bromometil–quinolina. La reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se eliminan las sales inorgánicas por filtración. La fase orgánica se lava con agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.
Rendimiento: 4,45 g (100 % del teórico)
$C_{14}H_{15}BrN_2$ (M = 291,193)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 291/293 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 291/293
Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

3.45c 6–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 6–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina (500 mg, 1,72 mmol).
Rendimiento: 400 mg (59,9 % del teórico)
$C_{14}H_{15}IN_2$ (M = 338,193)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 339 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 339
Tiempo de retención HPLC: 5,16 min (método A)

3.45d 6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina

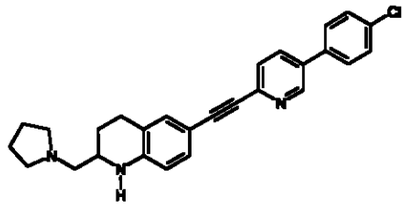
Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 6–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina (151 mg, 0,45 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (80 mg, 0,37 mmol).
Rendimiento: 18 mg (11,4 % del teórico)
$C_{27}H_{22}ClN_3$ (M = 423,949)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 424/426 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 424/426

Tiempo de retención HPLC: 4,78 min (método B)

Ejemplo 3.46

6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina



3.46a 6–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina

En una atmósfera de argón se agregan a una solución de 500 mg (1,72 mmol) de 6–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–quinolina (véase el punto 3.45b) en 10 ml de ácido acético a temperatura ambiente 0,69 ml (6,87 mmol) de complejo de borano–piridina. La mezcla se agita durante 7 hs a temperatura ambiente, se mezcla nuevamente con 0,35 ml (3,46 mmol) de complejo de borano–piridina y se agita durante otra hora más a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y la solución se basifica con solución de NaOH al 8 %. La fase acuosa se extrae con EtOAc y el solvente se elimina al vacío. El residuo se recoge con agua y se acidifica con HCl al 12%. La fase acuosa se extrae con EtOAc y luego se alcaliniza con solución de NaOH al 20% enfriando con hielo. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 420 mg (82,9 % del teórico)

$C_{14}H_{19}BrN_2$ (M = 295,25)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297

Tiempo de retención HPLC: 5,01 min (método B)

3.46b 6–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 6–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina (280 mg, 0,95 mmol).

Rendimiento: 260 mg (80,1 % del teórico)

$C_{14}H_{19}IN_2$ (M = 342,225)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 343 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 343

Tiempo de retención HPLC: 5,34 min (método A)

3.46c 6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 6–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina (260 mg, 0,76 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (162 mg, 0,76 mmol).

Rendimiento: 72 mg (22,1 % del teórico)

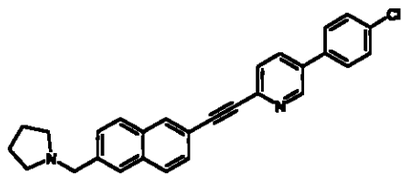
$C_{27}H_{26}ClN_3$ (M = 427,981)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 428 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 428

Tiempo de retención HPLC: 4,66 min (método B)

Ejemplo 3.47

5–(4–cloro–fenil)–2–(6–pirrolidin–1–ilmetil–naftalen–2–iletinil)–piridina



3.47a (6–yodo–naftalen–2–il)–metanol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de (6–bromo–naftalen–2–il)–metanol (500 mg, 2,11 mmol).

Rendimiento: 450 mg (75,1 % del teórico)

$C_{11}H_9IO$ (M = 284,10)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284

Tiempo de retención HPLC: 8,30 min (método A)

3.47b {6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–naftalen–2–il}–metanol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (6–yodo–naftalen–2–il)–metanol (450 mg, 1,58 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (342 mg, 1,60 mmol).

Rendimiento: 250 mg (42,8 % del teórico)

$C_{24}H_{16}ClNO$ (M = 369,85)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 370/372 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 370/372

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH 19:1)

3.47c 5–(4–cloro–fenil)–2–(6–pirrolidin–1–ilmetil–naftalen–2–iletinil)–piridina

A una solución de 148 mg (0,40 mmol) de {6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–naftalen–2–il}–metanol en 5 ml de DCM se agregan 58 µL (0,80 mmol) de cloruro de tionilo a 0°C. La solución se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de DCM,

se mezcla con agua helada, se alcaliniza con solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. Al filtrado se agregan 0,10 ml (1,20 mmol) de pirrolidina, se agita durante 2 hs a temperatura ambiente y durante 1 h a 40°C. El solvente se elimina al vacío y la purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH/NH_3 5:1:0,1).

Rendimiento: 40 mg (23,6 % del teórico)

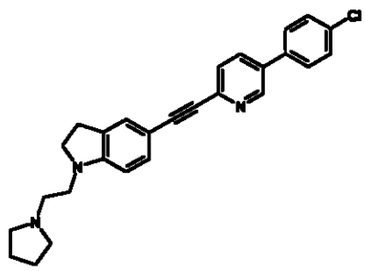
$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M = 422,96)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 423/425 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 423/425

Valor R_f: 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0,1)

Ejemplo 3.48

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1*H*–indol



3.48a 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1*H*–indol

En una atmósfera de nitrógeno se agregan a una solución de 722 mg (4,16 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina y 1,19 ml (6,93 mmol) de etildiisopropilamina en 10 ml de DMF 700 mg (3,46 mmol) de 5–bromoindolina. La solución de reacción se agita durante 21 hs a temperatura ambiente y se mezcla nuevamente con clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina. La solución de reacción se calienta a 70°C y se agita durante 4 hs a esta temperatura. El solvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 50 ml de solución semisaturada de NaCl y 50 ml de EtOAc. La fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de DCM, los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 226 mg (22,1 % del teórico)

$C_{14}H_{19}BrN_2$ (M = 295,225)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297

Tiempo de retención HPLC: 5,93 min (método A)

3.48b 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1*H*–indol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1*H*–indol (226 mg, 0,77 mmol).

Rendimiento: 142 mg (54,2 % del teórico)

$C_{14}H_{19}IN_2$ (M = 342,225)

Tiempo de retención HPLC: 6,10 min (método A)

3.48c 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1*H*–indol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1*H*–indol (142 mg, 0,42 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (89 mg, 0,42 mmol).

Rendimiento: 39 mg (22,1 % del teórico)

$C_{27}H_{26}ClN_3$ (M = 427,981)

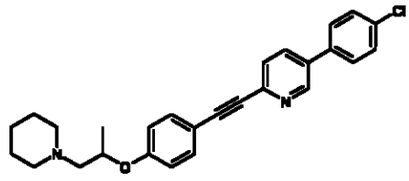
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430

Valor R_f: 0,55 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Tiempo de retención HPLC: 7,98 min (método A)

Ejemplo 3.49

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(1–metil–2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



3.49a 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–propil]–piperidina

En una solución de 1,00 g (6,98 mmol) de 1–piperidin–1–il–propan–2–ol en 20 ml de DCM se vierten en forma sucesiva 1,54 g (7,00 mmol) de yodobenceno y 2,75 g (10,5 mmol) de trifenilfosfina. Se agregan gota a gota 2,19 ml (10,5 mmol, 95%) de éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico a temperatura ambiente y la reacción se agita durante 2 hs a temperatura ambiente. Se diluye con agua, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1). El residuo oleoso se tritura con éter diisopropílico, se filtra del residuo insoluble y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 500 mg (20,7 % del teórico)

$C_{14}H_{20}INO$ (M = 345,226)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 346 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 346

Valor R_f: 0,32 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

3.49b 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(1–metil–2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–propil]–piperidina (173 mg, 0,50 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (107 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 80 mg (37,1 % del teórico)

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M = 430,982)

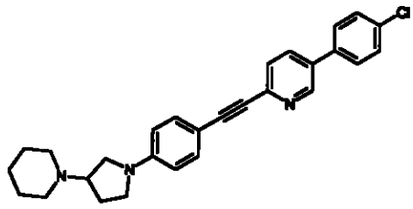
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

Tiempo de retención HPLC: 5,03 min (método A)

Ejemplo 3.50

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–piperidin–1–il–pirrolidin–1–il)–feniletinil]–piridina



3.50a 1–(1–bencil–pirrolidin–3–il)–piperidina

En una solución de 4,94 ml (50,0 mmol) de piperidina y 8,03 ml (50,0 mmol) de N–bencilpirrolidinona en 200 ml de THF se vierten 12,7 g (60,0 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y 2,3 ml de ácido acético. La reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 200 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae dos veces con 200 ml de EtOAc por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2).

Rendimiento: 5,50 g (45,0 % del teórico)

$C_{16}H_{24}N_2$ (M = 244,383)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 245 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 245

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.50b 1–pirrolidin–3–il–piperidina

En una solución de 5,50 g (22,5 mmol) de 1–(1–bencil–pirrolidin–3–il)–piperidina en 200 ml de MeOH se vierten 550 mg de Pd/C 10%. La solución de reacción se agita durante 5 hs a temperatura ambiente y 3 bar de H_2. Se agregan 550 mg de hidróxido de paladio y la reacción se agita durante otras 6 hs a temperatura ambiente y 3 bar de H_2. Se absorbe el catalizador y el solvente se elimina al vacío.
Rendimiento: 900 mg (86,5 % del teórico)
$C_9H_{18}N_2$ (M = 154,257)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 155 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 155
Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2)

3.50c 1–[1–(4–bromo–fenil)–pirrolidin–3–il]–piperidina

Se colocan 283 mg (1,00 mmol) de 4–bromo–yodobenceno, 10 mg (0,05 mmol) de CuI, 124 mg (2,00 mmol) de etilenglicol y 424 mg (2,00 mmol) de fosfato de potasio en un recipiente de reacción que se evacua varias veces y se enjuaga con argón. Luego se agregan 154 mg (1,00 mmol) de 1–pirrolidin–3–il–piperidina en 1 ml de isopropanol y la reacción se agita durante 15 hs a 80°C. La solución de reacción se diluye con EtOAc y se extrae dos veces con solución de amoníaco 5%. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.
Rendimiento: 230 mg (74,4 % del teórico)
$C_{15}H_{21}BrN_2$ (M = 309,252)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 309/311 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 309/311
Valor R_f: 0,73 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.50d 1–[1–(4–yodo–fenil)–pirrolidin–3–il]–piperidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[1–(4–bromo–fenil)–pirrolidin–3–il]–piperidina (200 mg, 0,65 mmol).
Rendimiento: 120 mg (52,1 % del teórico)
$C_{15}H_{21}IN_2$ (M = 356,252)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 357 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 357
Tiempo de retención HPLC: 6,13 min (método A)

3.50e 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–piperidin–1–il–pirrolidin–1–il)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[1–(4–yodo–fenil)–pirrolidin–3–il]–piperidina (120 mg, 0,34 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (73 mg, 0,34 mmol).
Rendimiento: 75 mg (50,4 % del teórico)

$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M = 442,008)

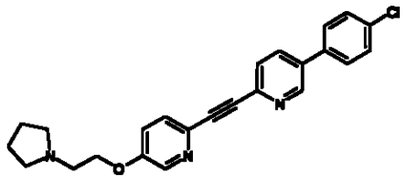
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 4,94 min (método B)

Ejemplo 3.51

5–(4–cloro–fenil)–2–[5–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)– pirid–2–il–etinil]–piridina



3.51a 2–bromo–5–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (mezcla 1:1 de acetona:acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 3,90 g (22,4 mmol) de 6–bromo–piridin–3–ol y 4,25 g (25,0 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 4,70 g (69,3 % del teórico)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M = 271,159)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 271/273 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 271/273

Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.51b 5–(4–cloro–fenil)–2–[5–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)– pirid–2–il–etinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 2–bromo–5–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–piridina (271 mg, 0,50 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (106 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 22 mg (10,9 % del teórico)

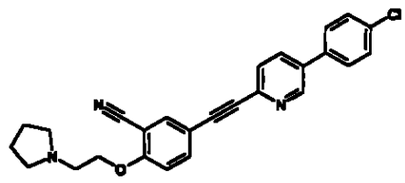
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M = 403,915)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 3.52

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzonitrilo



3.52a 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 2,00 g (10,1 mmol) de 5-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo y 2,00 g (11,8 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 1,32 g (44,3 % del teórico)

$C_{13}H_{15}BrN_2O$ (M = 295,181)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 295/297

Tiempo de retención HPLC: 4,91 min (método A)

3.52b 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo (350 mg, 1,19 mmol).

Rendimiento: 324 mg (79,8 % del teórico)

$C_{13}H_{15}IN_2O$ (M = 342,182)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 343 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 343

Tiempo de retención HPLC: 5,14 min (método A)

3.52c 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo (300 mg, 0,88 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (206 mg, 0,97 mmol).

Rendimiento: 76 mg (20,3 % del teórico)

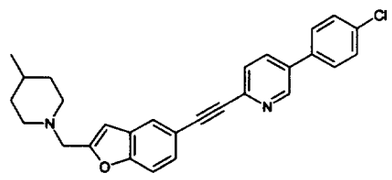
$C_{26}H_{22}ClN_3O$ (M = 427,938)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430

Tiempo de retención HPLC: 7,31 min (método A)

Ejemplo 3.53

5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-benzofuran-5-iletinil]-piridina



3.53a Éster etílico del ácido 5–bromo–benzofuran–2–carboxílico

En una solución de 4,02 g (20,0 mmol) de 5–bromo–salicilaldehído y 2,26 ml (20,0 mmol, 98%) de éster bromacético en 50 ml de DMF se vierten 13,8 g (100 mmol) de Na_2CO_3. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita durante 2 hs a esta temperatura. Se diluye con 200 ml de agua, la fase acuosa se extrae tres veces con 100 ml de éter *ter*–butilmetílico por vez y los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con 50 ml de agua por vez. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra sobre carbón activado y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 3,80 g (70,6 % del teórico)

$C_{11}H_9BrO_3$ (M = 269,097)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 269/271 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 269/271

Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

3.53b (5–bromo–benzofuran–2–il)–metanol

A una solución de 3,70 g (13,8 mmol) de éster etílico del ácido 5–bromo–benzofuran–2–carboxílico en 50 ml de THF se agregan lentamente gota a gota a –5°C 7,0 ml (7,00 mmol) de solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. La solución de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y luego se vuelve a enfriar a 10°C. Se agregan gota a gota otros 0,7 ml (0,70 mmol) de solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF y la reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. En la mezcla de reacción se vierten en forma sucesiva 1,0 ml de agua, 1,0 ml de NaOH al 15% y finalmente 3,0 ml de agua y se filtra del precipitado insoluble. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra sobre carbón activado y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 2,10 g (67,3 % del teórico)

$C_9H_7BrO_2$ (M = 227,059)

Calculado: pico molecular $(M)^+$: 226/228 Experimental: pico molecular $(M)^+$: 226/228

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

3.53c (5–yodo–benzofuran–2–il)–metanol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de (5–bromo–benzofuran–2–il)–metanol (2,10 g, 9,25 mmol).

Rendimiento: 2,53 g (100 % del teórico)

$C_9H_7IO_2$ (M = 274,059)

Calculado: pico molecular $(M)^+$: 274 Experimental: pico molecular $(M)^+$: 274

Valor R_f: 0,26 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

3.53d {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–benzofuran–2–il}–metanol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (5–yodo–benzofuran–2–il)–metanol (685 mg, 2,50 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (534 mg, 2,50 mmol).

Rendimiento: 400 mg (44,5 % del teórico)

$C_{22}H_{14}ClNO_2$ (M = 359,815)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 360/362 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 360/362

Valor R_f: 0,58 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.53e 5–(4–cloro–fenil)–2–[2–(4–metil–piperidin–1–ilmetil)–benzofuran–5–iletinil]–piridina

En una solución de 100 mg (0,28 mmol) de {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–benzofuran–2–il}–metanol y 69 µL (0,50 mmol) de trietilamina en 5 ml de DCM se vierten a 0°C 32 µL (0,40 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la reacción se agita durante 1 h a esta temperatura. Nuevamente se agregan 70 µL (0,89 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se agregan 0,24 ml (2,00 mmol) de 4–metilpiperidina y la reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluye con agua y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol 9:1).

Rendimiento: 10 mg (8,1 % del teórico)

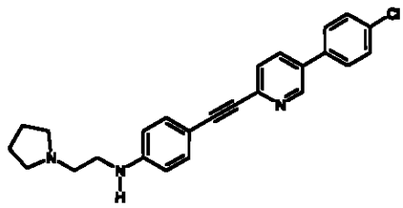
$C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M = 440,977)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 441/443 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 441/443

Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 3.54

{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina



3.54a 2–cloro–*N*–(4–yodo–fenil)–acetamida

A una solución de 5,00 g (22,83 mmol) de 4–yodo–fenilamina y 7,0 ml (50,2 mmol) de trietilamina en 100 ml de DCM se agregan a 0°C 2,0 ml (25,1 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 5 ml de DCM. Se retira el baño de hielo y la reacción se agita durante otras 1,5 hs a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluye con 80 ml de agua y la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con EtOAc, se recoge y se seca al aire.

Rendimiento: 2,25 g (33,4 % del teórico)

C_8H_7ClINO (M = 295,508)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 296/298 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 296/298

Tiempo de retención HPLC: 7,91 min (método A)

3.54b *N*–(4–yodo–fenil)–2–pirrolidin–1–il–acetamida

En una solución de 2,20 g (7,45 mmol) de 2–cloro–*N*–(4–yodo–fenil)–acetamida en 50 ml de DCM se vierten 1,53 ml (18,6 mmol) de pirrolidina. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtra, el filtrado se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 1,65 g (67,1 % del teórico)

$C_{12}H_{15}IN_2O$ (M = 330,171)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 331 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 331

Tiempo de retención HPLC: 5,10 min (método A)

3.54c (4–yodo–fenil)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

En una solución de 500 mg (1,51 mmol) de *N*–(4–yodo–fenil)–2–pirrolidin–1–il–acetamida en 10 ml de THF se vierten a 0°C 2,25 ml (2,25 mmol) de solución de hidruro de aluminio y litio 1 M y la reacción se agita durante 20 min a esta temperatura. Se agrega EtOAc y luego se mezcla con 85 µL de agua, 85 µL de solución de NaOH al 15% y por último con 256 µL de agua. Se recoge del precipitado y el filtrado se diluye con 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se lava con 30 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 450 mg (94,0 % del teórico)

$C_{12}H_{17}IN_2$ (M = 316,187)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 317 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 317

Valor R_f: 0,17 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.54d {4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (4–yodo–fenil)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina (450 mg, 1,42 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (450 mg, 2,11 mmol).

Rendimiento: 98 mg (17,1 % del teórico)

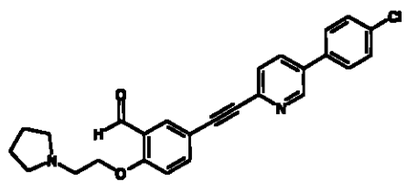
$C_{25}H_{24}ClN_3$ (M = 401,943)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 402/404 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 402/404

Tiempo de retención HPLC: 7,08 min (método A)

Ejemplo 3.55

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído



3.55a 5–yodo–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 8,93 g (36,0 mmol) de 2–hidroxi–5–yodo–benzaldehído y 7,14 g (42,0 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina.

Rendimiento: 4,80 g (38,6 % del teórico)

$C_{13}H_{16}INO_2$ (M = 345,182)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 346 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 346

Tiempo de retención HPLC: 5,27 min (método A)

3.55b 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído (1,50 g, 4,35 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (214 mg, 5,00 mmol).

Rendimiento: 320 mg (17,1 % del teórico)

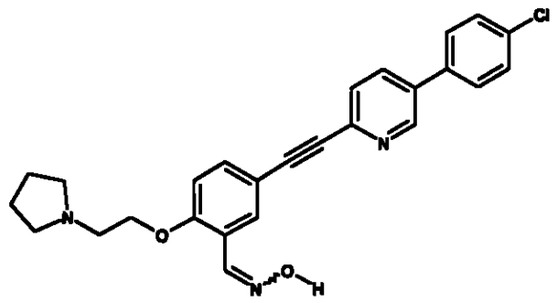
$C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ (M = 430,938)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433

Tiempo de retención HPLC: 7,31 min (método A)

Ejemplo 3.56

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído–oxima



En una solución de 200 mg (0,35 mmol) de 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído (Ejemplo 3.55b) en 2 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y MeOH se vierten 27 mg (0,38 mmol) de hidroxilamina y 53 µL (0,38 mmol) de trietilamina. La solución de reacción se calienta a 85°C. Después de una transformación completa se diluye con agua y solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por HPLC–MS.

Rendimiento: 5 mg (3,2 % del teórico)

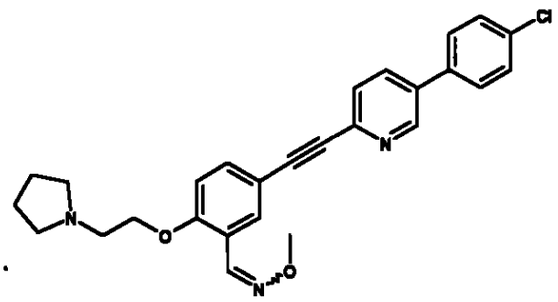
$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ (M = 445,953)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448

Tiempo de retención HPLC: 5,25 min (método A)

Ejemplo 3.57

O–metil–oxima del 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído



Análogamente al Ejemplo 3.56a se obtienen 250 mg (0,44 mmol) del producto a partir de 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído (Ejemplo 3.55b) y 50 mg (0,60 mmol) de O–metil–hidroxilamina.

Rendimiento: 40 mg (20,1 % del teórico)

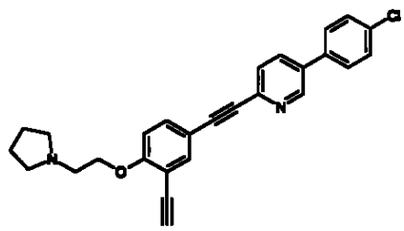
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M = 459,980)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462

Tiempo de retención HPLC: 8,11 min (método A)

Ejemplo 3.58

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–etinil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



En una solución de 300 mg (0,66 mmol) de 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído (Ejemplo 3.55b) y 183 mg (1,32 mmol) de K_2CO_3 en 9 ml de MeOH se vierten 152 mg (0,79 mmol) de éster dimetílico del ácido (1–diazo–2–oxo–propil)–fosfórico en 2 ml de MeOH. La solución de reacción se agita durante 3 hs a temperatura ambiente y se diluye con 20 ml de DCM. La fase orgánica se extrae dos veces con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por HPLC–MS.

Rendimiento: 104 mg (37,0 % del teórico)

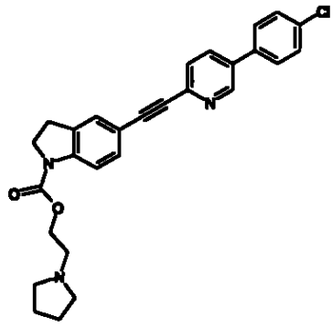
$C_{27}H_{23}ClN_2O$ (M = 426,950)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429

Tiempo de retención HPLC: 7,69 min (método A)

Ejemplo 3.59

Éster 2–pirrolidin–1–il–etílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2,3–dihidro–indol–1–carboxílico



3.59a Éster 2–pirrolidin–1–il–etílico del ácido 5–bromo–2,3–dihidro–indol–1–carboxílico

A una solución de 868 mg (5,00 mmol) de clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina y 1,70 g (12,2 mmol) de K_2CO_3 en 15 ml de DMF se agrega 1,00 g (4,95 mmol) de 5–bromoindolina. La solución de reacción se agita durante 4 hs a 70°C y se agrega nuevamente clorhidrato de N–(2–cloroetil)–pirrolidina. La solución de reacción se agita durante 3 hs más a 70°C y luego con 25 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con 30 ml de EtOAc. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/MeOH 9:1 luego EtOAc/MeOH 4:1).

Rendimiento: 687 mg (47,0 % del teórico)

$C_{15}H_{19}BrN_2O_2$ (M = 339,235)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 339/341 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 339/341

Valor R_f: 0,62 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.59b Éster 2–pirrolidin–1–il–etílico del ácido 5–yodo–2,3–dihidro–indol–1–carboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir del éster 2–pirrolidin–1–il–etílico del ácido 5–bromo–2,3–dihidro–indol–1–carboxílico (700 mg, 2,37 mmol).

Rendimiento: 590 mg (64,4 % del teórico)

$C_{15}H_{19}IN_2O_2$ (M = 386,235)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 387 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 387

Valor R_f: 0,37 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.59c Éster 2–pirrolidin–1–il–etílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2,3–dihidro–indol–1–carboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de éster 2–pirrolidin–1–il–etílico del ácido 5–yodo–2,3–dihidro–indol–1–carboxílico (120 mg, 0,31 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (80 mg, 0,37 mmol).

Rendimiento: 48 mg (32,8 % del teórico)

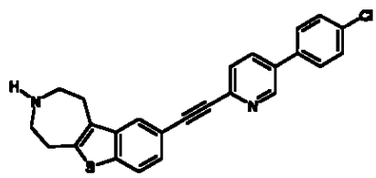
$C_{28}H_{26}ClN_3O_2$ (M = 471,991)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 472/474 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 472/474

Tiempo de retención HPLC: 7,66 min (método A)

Ejemplo 3.60

3–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–10–tia–7–aza–benzo[*a*]azuleno



3.60a Éster etílico del ácido 4–bromo–5–oxo–azepan–1–carboxílico

En una solución de 92,7 g (500 mmol) de éster etílico del ácido 4–oxo–azepan–1–carboxílico en 350 ml de cloroformo se vierten 79,9 g (500 mmol) de bromo y la reacción se agita durante toda la noche. La solución de reacción se lava tres veces con solución saturada de $NaHCO_3$, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 118 g (89,3 % del teórico)

$C_9H_{14}BrNO_3$ (M = 264,135)

3.60b Éster etílico del ácido 4–(4–bromo–fenilsulfanil)–5–oxo–azepan–1–carboxílico

En una solución de 84,5 g (320 mmol) de éster etílico del ácido 4–bromo–5–oxo–azepan–1–carboxílico y 32,4 g (320 mmol) de trietilamina en 80 ml de cloroformo se vierten durante 45 min 60,5 g (320 mmol) de 4–bromotiofenol en 300 ml de cloroformo, de modo que la temperatura interna no supere los 40°C. La solución de reacción se agita durante 1,5 hs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava dos veces con solución diluida de amoníaco y dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y K_2CO_3 y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por varias cromatografías en columna con gel de sílice.

Rendimiento: 44,4 g (37,2 % del teórico)

$C_{15}H_{18}BrNO_3S$ (M = 372,30)

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, cloroformo/acetona 19:1)

3.60c Éster etílico del ácido 3–bromo–5,6,8,9–tetrahidro–10–tia–7–aza–benzo[*a*]azulen–7–carboxílico

Se calienta una solución de 44,3 g (119 mmol) de éster etílico del ácido 4–(4–bromo–fenilsulfanil)–5–oxo–azepan–1–carboxílico en 443 g de ácido polifosfórico durante 45 min a 80°C y luego se diluye con 1000 ml de agua. La fase acuosa se extrae tres veces con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por varias cromatografías en columna con gel de sílice (cloroformo/EtOAc 19:1) y por recristalización de MeOH/acetona.

Rendimiento: 22,4 g (52,8 % del teórico)

$C_{15}H_{16}BrNO_2S$ (M = 354,28)

Punto de fusión: 109°C

3.60d 3–bromo–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–10–tia–7–aza–benzo[*a*]azuleno

En una solución de 19,0 g (53,5 mmol) de éster etílico del ácido 3–bromo–5,6,8,9–tetrahidro–10–tia–7–aza–benzo[*a*]azulen–7–carboxílico se vierten 30,0 g (53,5 mmol) de KOH en 700 ml de EtOH. A presión normal se elimina el EtOH por destilación y el residuo se recoge en agua. La solución se acidifica con HCl. Posteriormente se alcaliniza con NaOH y la fase acuosa se extrae cuatro veces con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y K_2CO_3 y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por varias cromatografías en columna con gel de sílice.

Rendimiento: 12,6 g (83,0 % del teórico)

$C_{12}H_{12}BrNS$ (M = 282,22)

Punto de fusión: 89°C

3.60e 3–yodo–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–10–tia–7–aza–benzo[*a*]azuleno

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 3–bromo–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–10–tia–7–aza–benzo[*a*]azuleno (1,80 g, 6,38 mmol).

Rendimiento: 1,80 g (85,7 % del teórico)

$C_{12}H_{12}INS$ (M = 329,205)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 330 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 330

Tiempo de retención HPLC: 5,45 min (método A)

3.60f 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-10-tia-7-aza-benzo[*a*]azuleno

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 3-yodo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-10-tia-7-aza-benzo[*a*]azuleno (770 mg, 2,34 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (500 mg, 2,34 mmol).

Rendimiento: 350 mg (36,0 % del teórico)

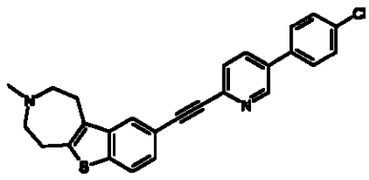
$C_{25}H_{19}ClN_2S$ (M = 414,961)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417

Tiempo de retención HPLC: 7,41 min (método A)

Ejemplo 3.61

3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-10-tia-7-aza-benzo[*a*]azuleno



En una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-10-tia-7-aza-benzo[*a*]azuleno (véase el punto 3.60f) en 5 ml de acetonitrilo se vierten 0,18 ml (2,41 mmol) de solución de formalina al 37% en agua. Luego se agregan 60 mg (0,96 mmol) de $NaBH_3CN$ y 56 µL (0,96 mmol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. La solución se mezcla con NaOH 2 M y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por HPLC-MS.

Rendimiento: 3 mg (2,9 % del teórico)

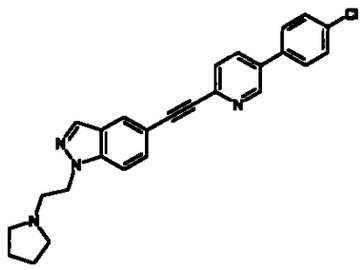
$C_{26}H_{21}ClN_2S$ (M = 428,988)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 429/431 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 429/431

Tiempo de retención HPLC: 4,97 min (método B)

Ejemplo 3.62

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol



3.62a 5–nitro–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol y 5–nitro–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol

En una solución de 5,00 g (31,0 mmol) de 5–nitroindazol en 100 ml de acetonitrilo se vierten en forma sucesiva 10,5 g (62,0 mmol) de clorhidrato de 1–(2–cloroetil)–pirrolidina y se agregan 12,9 g (93,0 mmol) de K_2CO_3. La solución de reacción se agita durante 2 hs a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante otras 5 hs. Tras enfriar la solución, se filtra de las sales insolubles y el solvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en EtOAc y agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. Se produce una mezcla 4:1 de 5–nitro–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol y 5–nitro–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol. La purificación se realiza por cromatografía de columna en Alox (PE/EtOAc 3:2).

5–nitro–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol

Rendimiento: 4,00 g (49,6 % del teórico)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M = 260,298)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 261 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 261

Valor R_f: 0,78 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

5–nitro–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol

Rendimiento: 1,00 g (12,4 % del teórico)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M = 260,298)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 261 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 261

Valor R_f: 0,61 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

3.62b 1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol–5–ilamina

En una solución de 3,50 g (13,4 mmol) de 5–nitro–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol en 50 ml de EtOAc se vierten 0,50 g de níquel Raney y la mezcla de reacción se agita a 1,4 bar de H_2 durante 20 hs a temperatura ambiente. Después de filtrar, el solvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 2,90 g (93,6 % del teórico)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M = 230,315)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 231 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 231

3.62c 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol

Se diluye 1,00 g (4,34 mmol) de 1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol–5–ilamina en 9,76 ml de ácido bromhídrico al 48% y 9,76 ml de agua y la solución se enfría a 0°C. Se agrega lentamente gota a gota una solución de nitrito de sodio 2,5 M (300 mg en 1,74 ml de agua). La reacción se agita durante 10 min a 0°C y luego se agrega gota a gota una solución de 935 mg (6,51 mmol) de CuBr en 3,42 ml de ácido bromhídrico al 48%. La reacción se calienta hasta 60°C y se agita durante una hora a esta temperatura. La mezcla se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se descarta y la fase acuosa se alcaliniza con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 500 mg (39,1 % del teórico)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M = 294,197)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 294/296 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 294/296

Valor R_f: 0,59 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

3.62d 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5–bromo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol (500 mg, 1,70 mmol).

Rendimiento: 230 mg (39,7 % del teórico)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M = 341,197)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 342 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 342

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, DCM/MeOH 4:1)

3.62e Yodhidrato de 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indazol (230 mg, 0,67 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (144 mg, 0,67 mmol).

Rendimiento: 90 mg (24,1 % del teórico)

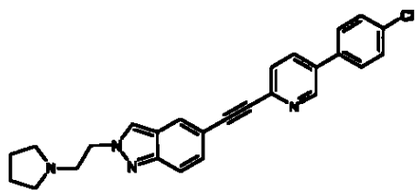
$C_{26}H_{23}ClN_4 \cdot HI$ (M = 554,865)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429

Tiempo de retención HPLC: 4,59 min (método B)

Ejemplo 3.63

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol



3.63a 2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol–5–ilamina

Análogamente al Ejemplo 3.62b se obtiene el producto a partir de 1,0 g (3,84 mmol) de 5–nitro–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol (véase el punto 3.62a).

Rendimiento: 840 mg (94,9 % del teórico)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M = 230,315)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 231 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 231

3.63b 5–bromo–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol

Análogamente al Ejemplo 3.62c se obtiene el producto a partir de 840 mg (3,65 mmol) de 2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol–5–ilamina.

Rendimiento: 440 mg (41,0 % del teórico)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M = 294,197)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 294/296 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 294/296

Tiempo de retención HPLC: 5,04 min (método A)

3.63c 5–yodo–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 5–bromo–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol (440 mg, 1,50 mmol).

Rendimiento: 170 mg (33,3 % del teórico)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M = 341,197)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 342 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 342

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH 4:1)

3.63d 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 5–yodo–2–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2*H*–indazol (170 mg, 0,50 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (106 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 100 mg (42,3 % del teórico)

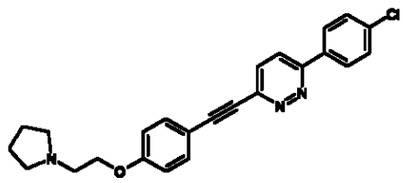
$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M = 426,953)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 427/429

Tiempo de retención HPLC: 4,61 min (método B)

Ejemplo 3.64

3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridazina



3.64a 3–cloro–6–(4–cloro–fenil)–piridazina

En una atmósfera de argón se agrega a una solución de 10,8 g (70,5 mmol) de 3,6–dicloropiridazina, 10 ml (20 mmol) de una solución 2 M de Na_2CO_3 y 600 mg (0,73 mmol) de $Pd(dppf)Cl_2$ en 150 ml de 1,4–dioxano a 110°C durante 2 hs una solución de 11,3 g (70,5 mmol) de ácido 4–clorofenilborónico en 50 ml de 1,4–dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 110°C. Se adicionan 100 ml de agua y la fase acuosa se extrae con 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el solvente se elimina al vacío. Una purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (Cic/EtOAc 4:1).

Rendimiento: 8,00 g (50,4 % del teórico)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M = 225,079)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 225/227/229 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 225/227/229

Tiempo de retención HPLC: 5,20 min (método A)

3.64b 3–(4–cloro–fenil)–6–trimetilsililetinil–piridazina

En una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva en una solución de 2,25 g (10,0 mmol) de 3–cloro–6–(4–cloro–fenil)–piridazina en 50 ml de acetonitrilo y 20 ml de THF 3,48 ml (25,0 mmol) de trietilamina y 2,08 ml (15,0 mmol) de etinil–trimetil–silano. Luego se vierten 292 mg (0,40 mmol) de $Pd(dppf)Cl_2$ y 76 mg (0,40 mmol) de CuI. La solución de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 1,00 g (34,9 % del teórico)

$C_{15}H_{15}ClN_2Si$ (M = 286,839)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 287/289 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 287/289

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, DCM)

3.64c 3–(4–cloro–fenil)–6–etinil–piridazina

En una solución de 1,00 g (3,49 mmol) de 3–(4–cloro–fenil)–6–trimetilsililetinil–piridazina en 10 ml de DCM se vierten a 0°C 1,10 g (3,49 mmol) de TBAF. Se retira el baño de hielo y la solución de reacción se agita durante 30 min. Se agrega agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. El producto se convierte sin posterior purificación.

Rendimiento: 700 mg (93,5 % del teórico)

$C_{12}H_7ClN_2$ (M = 214,656)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 215/217 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 215/217

Tiempo de retención HPLC: 5,16 min (método B)

3.64d 3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridazina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina (200 mg, 0,63 mmol) y 3–(4–cloro–fenil)–6–etinil–piridazina (135 mg, 0,63 mmol).

Rendimiento: 15 mg (5,9 % del teórico)

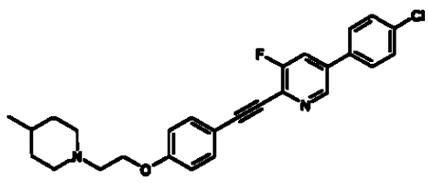
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M = 403,915)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406

Tiempo de retención HPLC: 5,01 min (método A)

Ejemplo 3.65

5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina



3.65a 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–4–metil–piperidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 5,72 g (26,0 mmol) de 4–yodo–fenol y 4,20 g (26,0 mmol) de 1–(2–cloro–etil)–4–metil–piperidina.

Rendimiento: 2,60 g (29,0 % del teórico)

$C_{14}H_{20}INO$ (M = 345,226)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 346 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 346

Tiempo de retención HPLC: 5,70 min (método A)

3.65b 5–(4–cloro–fenil)–3–nitro–piridin–2–ol

En una solución de 22,1 g (101 mmol) de 5–bromo–3–nitro–piridin–2–ol, 200 ml (400 mmol) de una solución de Na_2CO_3 2 M y 731 mg (1,00 mmol) de $Pd(dppf)Cl_2$ en 400 ml de acetona y 80 ml de agua se vierten en argón 23,5 g (150 mmol) de ácido 4–clorofenil–borónico. La mezcla de reacción se agita durante 18 hs a 60°C. La acetona se elimina al vacío y el residuo se ajusta con 160 ml de ácido cítrico 1 M a pH 7. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc y una vez con MeOH. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con EtOAc.

Rendimiento: 9,70 g (22,0 % del teórico)

$C_{11}H_7ClN_2O_3$ (M = 250,643)

Calculado: pico molecular $(M–H)^-$: 249/251 Experimental: pico molecular $(M–H)^-$: 249/251

Tiempo de retención HPLC: 6,83 min (método A)

3.65c 2–bromo–5–(4–cloro–fenil)–3–nitro–piridina

En una solución de 9,70 g (38,7 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–3–nitro–piridin–2–ol y 14,5 mmol (45,0 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio en 100 ml de tolueno se vierten 13,2 g (93,0 mmol) de pentóxido de fósfor. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 hs a 95°C. Tras enfriar, la fase de tolueno se elimina por decantación y el residuo se mezcla dos veces con tolueno y se decanta. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 4,90 g (40,4 % del teórico)

$C_{11}H_6BrClN_2O_2$ (M = 313,540)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 313/315/317 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 313/315/317

Tiempo de retención HPLC: 6,01 min (método B)

3.65d 2–bromo–5–(4–cloro–fenil)–piridin–3–ilamina

Se calienta a reflujo una solución de 5,60 g (17,9 mmol) de 2–bromo–5–(4–cloro–fenil)–3–nitro–piridina, 20,3 g (90,0 mmol) de cloruro de estaño (II) y 18,9 g (225 mmol) de $NaHCO_3$ en 300 ml de EtOAc durante 30 hs. Después de filtrar, el solvente

se elimina al vacío. El residuo se tritura con DCM y después de filtrar se seca el residuo de filtración al aire.

Rendimiento: 3,50 g (69,1 % del teórico)

$C_{11}H_8BrClN_2$ (M = 283,557)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 283/285/287 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 283/285/287

Tiempo de retención HPLC: 5,45 min (método B)

3.65e 2–bromo–5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–piridina

A una solución de 1,00 g (3,53 mmol) de 2–bromo–5–(4–cloro–fenil)–piridin–3–ilamina en 2 ml de agua y 2,04 ml de HCl concentrado se agregan gota a gota a –5°C 243 mg (3,53 mmol) de nitrito de sodio en 0,5 ml de agua. Luego se agregan a 0°C 1,56 ml (10,6 mmol) de ácido hexafluorofosfórico al 60% en agua y la reacción se agita durante otra hora más a 0°C. La sal de diazonio se recoge, se lava con agua fría, isopropanol y éter y se seca en un secador a temperatura ambiente y 7 mbar durante toda la noche. Luego se aplica por partes a 90°C en 50 ml de PE (punto de ebullición 100–140°C). Después de enfriar la solución de reacción, la mezcla se alcaliniza con solución saturada de Na_2CO_3. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava en forma sucesiva con solución saturada de Na_2CO_3 y agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío.

La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE).

Rendimiento: 460 mg (45,5 % del teórico)

$C_{11}H_8BrClFN$ (M = 286,533)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 286/288/290 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 286/288/290

Tiempo de retención HPLC: 6,24 min (método B)

3.65f 5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–2–trimetilsilaniletinil–piridina

Análogamente al Ejemplo 3.64b se obtiene el producto a partir de 460 mg (1,61 mmol) de 2–bromo–5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–piridina y 0,33 ml (2,41 mmol) de etinil–trimetil–silano.

Rendimiento: 490 mg (100 % del teórico)

$C_{16}H_{15}ClFNSi$ (M = 303,842)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 304/306 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 304/306

3.65g 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–3–fluoro–piridina

Análogamente al Ejemplo 3.64c se obtiene el producto a partir de 490 mg (1,61 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–2–trimetilsililetinil–piridina.

Rendimiento: 300 mg (57,4 % del teórico)

$C_{13}H_7ClFN$ (M = 231,659)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 232/234 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 232/234

3.65h 5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–4–metil–piperidina (164 mg, 0,48 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–3–fluoro–piridina (110 mg, 0,48 mmol).

Rendimiento: 14 mg (6,6 % del teórico)

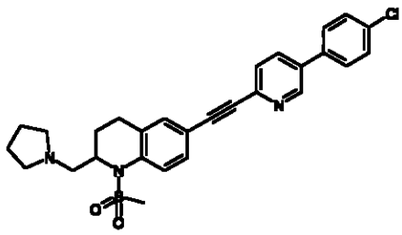
$C_{27}H_{26}ClFN_2O$ (M = 448,972)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 449/451 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 449/451

Tiempo de retención HPLC: 5,16 min (método B)

Ejemplo 3.66

6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–metansulfonil–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina



En una solución de 200 mg (0,47 mmol) de 6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina (véase el punto Ejemplo 3.46) en 5 ml de DCM se vierten en forma sucesiva a 0°C 0,13 ml (0,93 mmol) de trietilamina y 36 µl (0,47 mmol) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita otra hora más a esta temperatura. Nuevamente se agregan 36 µl (0,47 mmol) de cloruro de metansulfonilo y se agita durante otra hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae hasta agotar con DCM. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC–MS.

Rendimiento: 9 mg (3,8 % del teórico)

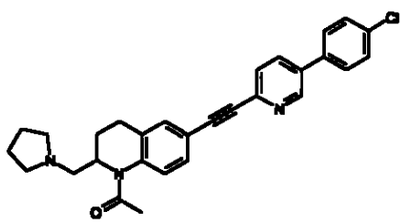
$C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ (M = 506,071)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 506/508 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 506/508

Tiempo de retención HPLC: 5,26 min (columna del método A; isocrático: 30% de acetonitrilo)

Ejemplo 3.67

1–{6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–3,4–dihidro–2*H*–quinolin–1–il}–etanona



En una solución de 220 mg (0,51 mmol) de 6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina (véase el punto Ejemplo 3.46) en 5 ml de DCM se vierten 74 µl (0,77 mmol) de acetanhídrido y la mezcla se agita durante 2 hs a temperatura ambiente. Se agregan otros 0,37 ml (3,85 mmol) de acetanhídrido y la reacción se agita durante 4 días más a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC–MS.

Rendimiento: 105 mg (43,5 % del teórico)

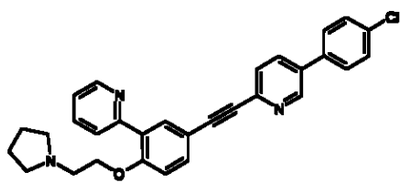
$C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M = 470,019)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 470/472 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 470/472

Tiempo de retención HPLC: 7,08 min (método A)

Ejemplo 3.68

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–piridin–2–il–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



En una solución de 115 mg (0,24 mmol) de 2–[3–bromo–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina (véase el punto Ejemplo 3.7), 0,5 ml (1,00

mmol) de una solución 2 M de Na_2CO_3 y 15 mg (0,24 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio en 1 ml de 1,4–dioxano y 0,3 ml de metanol 30 mg (0,24 mmol) de ácido piridin–3–borónico. La mezcla de reacción se calienta durante 6 hs a reflujo. Después de filtrar, el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH/NH_3 1:1:0,1).

Rendimiento: 1,8 mg (1,6 % del teórico)

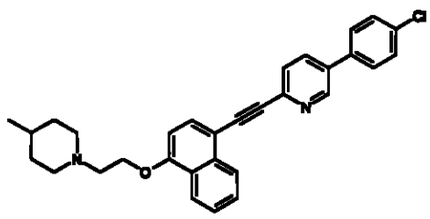
$C_{30}H_{26}ClN_3O$ (M = 480,01)

Calculado: pico molecular $(M–H)^-$: 480/482 Experimental: pico molecular $(M–H)^-$: 480/482

Tiempo de retención HPLC: 6,50 min (método A)

Ejemplo 3.69

5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–naftil–1–iletinil}–piridina



3.69a 1–[2–(4–bromo–naftil–1–iloxi)–etil]–4–metil–piperidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,0 g (5,35 mmol) de 4–bromo–naftil–1–ol y 323 mg (2,00 mmol) de 1–(2–cloro–etil)–4–metil–piperidina.

Rendimiento: 530 mg (97,0 % del teórico)

$C_{18}H_{22}BrNO$ (M = 348,286)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 348/350 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 348/350

Tiempo de retención HPLC: 7,10 min (método A)

3.69b 1–[2–(4–yodo–naftil–1–iloxi)–etil]–4–metil–piperidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[2–(4–bromo–naftil–1–iloxi)–etil]–4–metil–piperidina (530 mg, 1,52 mmol).

Rendimiento: 500 mg (83,1 % del teórico)

$C_{18}H_{22}INO$ (M = 395,287)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 396 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 396

Tiempo de retención HPLC: 6,74 min (método A)

3.69c 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–naftil–1–iletinil}–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–naftil–1–iloxi)–etil]–4–metil–piperidina (277 mg, 0,70 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (150 mg, 0,70 mmol).

Rendimiento: 66 mg (19,6 % del teórico)

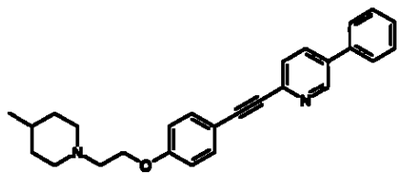
$C_{31}H_{29}ClN_2O$ (M = 481,043)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 481/483 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 481/483

Valor R_f: 0,60 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 3.70

2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–5–fenil–piridina



3.70a 5–bromo–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–4–metil–piperidina (345 mg, 1,00 mmol) y 5–bromo–2–etinil–piridina (83 mg, 0,39 mmol).

Rendimiento: 100 mg (25,0 % del teórico)

$C_{21}H_{23}BrN_2O$ (M = 399,334)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 399/401 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 399/401

Valor R_f: 0,83 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

3.70.b 2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–5–fenil–piridina

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 100 mg (0,25 mmol) de 5–bromo–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina, 0,25 ml (0,50 mmol) de una solución 2 M de Na_2CO_3 y 4 mg (0,01 mmol) de $Pd(dppf)Cl_2$ en 5 ml de 1,4–dioxano y 2 ml de MeOH 30 mg (0,25 mmol) de ácido fenilborónico. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a 90°C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y la fase orgánica se lava con 40 ml de agua y luego con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se

realiza por medio de HPLC–MS y por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5 luego DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 27 mg (27,2 % del teórico)

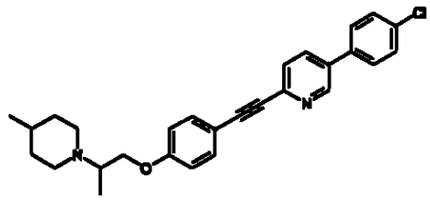
$C_{27}H_{28}N_2O$ (M = 396,537)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 397 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 397

Tiempo de retención HPLC: 7,61 min (método A)

Ejemplo 3.71

5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–propoxi]–feniletinil}–piridina



3.71a 1–(4–yodo–fenoxi)–propan–2–ol

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,39 g (10,0 mmol) de 1–bromo–2–propanol y 2,20 g (10,0 mmol) de 4–yodofenol.

Rendimiento: 2,00 g (71,9 % del teórico)

$C_9H_{11}IO_2$ (M = 278,091)

Calculado: pico molecular $(M+Na)^+$: 301 Experimental: pico molecular $(M+Na)^+$: 301

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, PE/EtOAc 4:1)

3.71b 1–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–propan–2–ol

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–(4–yodo–fenoxi)–propan–2–ol (2,00 g, 7,19 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (1,54 g, 7,20 mmol).

Rendimiento: 1,50 g (57,3 % del teórico)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M = 363,847)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 364/366 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 364/366

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

3.71c Éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–1–metiletílico del ácido metansulfónico

En una solución de 1,50 g (4,12 mmol) de 1–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–propan–2–ol y 1,14 ml de (8,20 mmol) de trietilamina en 80 ml de THF se vierten a temperatura ambiente 0,35 ml (4,50 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la reacción se agita durante 3 hs a esta temperatura. El solvente se elimina al vacío y el residuo se mezcla con 40 ml de éter ter–butilmetílico y 60 ml de agua. El precipitado se absorbe y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc).

Rendimiento: 1,00 g (54,9 % del teórico)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M = 441,937)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444

Valor R_f: 0,76 (gel de sílice, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

3.71d 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–propoxi]–feniletinil}–piridina

En una solución de 133 mg (0,30 mmol) de éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–1–metil–etílico del ácido metansulfónico en 2 ml de DMF se vierten 0,21 ml (1,80 mmol) de 4–metilpiperidina y la mezcla se agita durante 16 hs a 60°C y 6 hs a 80°C. El solvente se elimina al vacío, el residuo se tritura con isopropanol, se recoge y se seca en una estufa de secado con aire en circulación a 30°C.

Rendimiento: 65 mg (48,7 % del teórico)

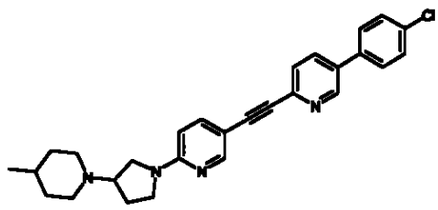
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M = 445,009)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447

Tiempo de retención HPLC: 5,37 min (método B)

Ejemplo 3.72

(1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–il)–4–metilpiperidina



3.72a (*R*)–1–(5–bromo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–ol

Análogamente al Ejemplo 3.31a (tiempo de reacción: 60 min a 140°C) se obtiene el producto a partir de 2,72 g (11,5 mmol) de 2,5–dibromopiridina y 1,00 g (11,5 mmol) de (*R*)–3–pirrolidinol.

Rendimiento: 1,20 g (43,0 % del teórico)

$C_9H_{11}BrN_2O$ (M = 243,105)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 242/244 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 242/244

Tiempo de retención HPLC: 3,43 min (método A)

3.72b (*R*)–1–(5–yodo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–ol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de (*R*)–1–(5–bromo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–ol (1,20 g, 4,94 mmol).

Rendimiento: 1,30 g (90,8 % del teórico)

$C_9H_{11}IN_2O$ (M = 290,105)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 291 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 291

Tiempo de retención HPLC: 3,48 min (método A)

3.72c (*R*)–1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–ol

Preparado de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de (*R*)–1–(5–yodo–piridin–2–il)–pirrolidin–3–ol (1,30 g, 4,48 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (957 mg, 4,48 mmol).

Rendimiento: 1,36 g (80,7 % del teórico)

$C_{22}H_{18}ClN_3O$ (M = 375,861)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 376/378 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 376/378

Tiempo de retención HPLC: 6,76 min (método A)

3.72d 1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–ona

En una solución de 200 mg (0,53 mmol) de (*R*)–1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–ol en 10 ml de DCM se vierten 0,43 ml (5,32 mmol) de piridina y 2,26 g (0,80 mmol, 15 % en peso) de periodinano de Dess–Martin en DCM. La mezcla de reacción se agita durante 3 hs a temperatura ambiente y a una solución semisaturada de $NaHCO_3$ y éter ter–butilmetílico. La fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 100 mg (35,2 % del teórico)

$C_{22}H_{16}ClN_3O$ (M = 373,845)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 374/376 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 374/376

3.72e (1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–il)–4–metilpiperidina

En una solución de 100 mg (0,19 mmol, pureza del 70%) de 1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–ona y 22 µl de 4–metilpiperidina (0,19 mmol) en 5 ml de THF se vierten 48 mg (0,22 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y 27 µL (0,47 mmol) de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche y se mezcla con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC–MS.

Rendimiento: 11 mg (12,9 % del teórico)

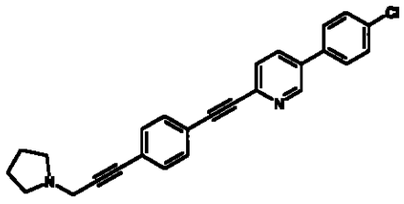
$C_{28}H_{29}ClN_4$ (M = 457,023)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 457/459 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 457/459

Tiempo de retención HPLC: 5,19 min (método A)

Ejemplo 3.73

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–pirrolidin–1–il–prop–1–inil)–feniletinil]–piridina



3.73a 1–[3–(4–bromo–fenil)–prop–2–inil]–pirrolidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 4–bromo–yodobenceno (10,9 g, 38,5 mmol) y 1–prop–2–inil–pirrolidina (4,20 g, pureza del 71%, 27,3 mmol).

Rendimiento: 6,40 g (88,7 % del teórico)

$C_{13}H_{14}BrN$ (M = 264,167)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 264/266 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 264/266

3.73b 1–[3–(4–yodo–fenil)–prop–2–inil]–pirrolidina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo II a partir de 1–[3–(4–bromo–fenil)–prop–2–inil]–pirrolidina (3,2 g, 12,1 mmol).

Rendimiento: 230 mg (4,6 % del teórico)

$C_{13}H_{14}IN$ (M = 311,168)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 312 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 312

3.73c 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–pirrolidin–1–il–prop–1–inil)–feniletinil]–piridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de trabajo I a partir de 1–[3–(4–yodo–fenil)–prop–2–inil]–pirrolidina (230 mg, 75%, 0,55 mmol) y 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina (118 mg, 0,55 mmol).

Rendimiento: 96 mg (43,7 % del teórico)

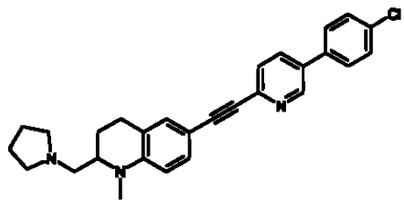
$C_{26}H_{21}ClN_2$ (M = 396,924)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 397/399 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 397/399

Tiempo de retención HPLC: 5,03 min (método B)

Ejemplo 3.74

6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–metil–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina



En una solución de 350 mg (0,82 mmol) de 6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina (véase el punto Ejemplo 3.46) en 1,6 ml de THF se vierten 37 mg (1,23 mmol) de paraformaldehído en 1,8 ml de THF. A esta mezcla se agregan 0,24 ml de ácido acético y 1,2 ml de THF. Posteriormente se agrega 1,00 g (2,05 mmol) de resina de cianoborohidruro (poliestireno macroporoso, carga: 2,04 mmol/g) y la mezcla se agita durante 16 hs a temperatura ambiente. Después de filtrar, el filtrado se mezcla con 1,50 g (2,15 mmol) de resina de ácido toluensulfónico (poliestireno macroporoso, carga: 1,43 mmol/g), se agita durante 30 min y se recoge. El solvente se elimina al vacío y la purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC–MS.

Rendimiento: 33 mg (9,1 % del teórico)

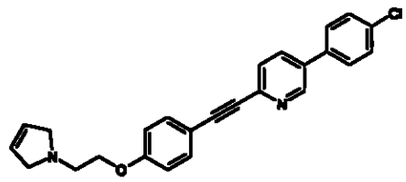
$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M = 442,008)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444

Tiempo de retención HPLC: 5,22 min (método B)

Ejemplo 4

5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,5–dihidro–pirrol–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina



4a 2–(4–yodo–fenoxi)–etanol

Se calienta a reflujo una suspensión de 11 g (50 mmol) de 4–yodofenol, 3,88 ml (55 mmol) de 2–bromoetanol y 8,3 g (60 mmol) de K_2CO_3 en 60 ml de acetona durante 24 hs. El solvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (Cic/EtOAc 7:3).

Rendimiento: 2,9 g (22,0 % del teórico)

$C_8H_9IO_2$ (M = 264,064)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 264 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 264

Valor R_f: 0,24 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

4b 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etanol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 2,9 g (11 mmol) de 2–(4–yodo–fenoxi)–etanol y 2,35 g (11 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina en 50 ml de piperidina 253 mg (0,22 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 42 mg (0,22 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con agua y se agita con EtOAc. El producto obtenido se absorbe y se seca.

Rendimiento: 2,1 g (54,7 % del teórico)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M = 349,820)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 350 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 350

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

4c 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,5–dihidro–pirrol–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

A una solución enfriada a 0°C de 85 mg (0,24 mmol) de 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etanol y 41 µL (0,29 mmol) de trietilamina en 10 ml de DCM se agregan gota a gota 23 µl (0,29 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a esta temperatura. Se agregan gota a gota 46 µL (0,58 mmol) de 2,5–dihidro–1*H*–pirrol, se calienta a temperatura ambiente y se

agita durante toda la noche. Se adiciona 1 ml de DMF y se calienta durante 8 hs a 70°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 16 mg (16,4 % del teórico)

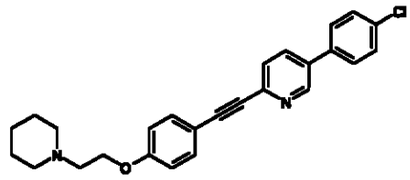
$C_{25}H_{21}ClN_2O$ (M = 400,912)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 401/403

Valor R_f: 0,16 (gel de sílice, DCM/MeOH 95:5)

Ejemplo 4.1

5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



4.1a Éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etílico del ácido metansulfónico

A una solución enfriada a 0°C de 2,2 g (6,29 mmol) de 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etanol y 1,74 ml (12,58 mmol) de trietilamina en 25 ml de THF se agregan gota a gota 0,59 ml (7,55 mmol) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 hs. Para finalizar la reacción, se adicionan 5 ml de piridina y se mantiene durante 18 hs más a temperatura ambiente. El solvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con agua y se tritura con éter dietílico. El producto obtenido se absorbe y se seca.

Rendimiento: 2,4 g (89,2 % del teórico)

$C_{22}H_{18}ClNO_4S$ (M = 427,910)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 428/430

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

4.1b 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

En una solución de 85,6 mg (0,2 mmol) de éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etílico del ácido metansulfónico en 2 ml de DMF se vierten 99 µL (1,0 mmol) de piperidina y la mezcla de reacción se agita durante 18 hs a

temperatura ambiente. El solvente se destila al vacío, el residuo se agita con 5 ml de agua y 40 ml de DCM, la fase orgánica se separa y se seca con Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se tritura con 20 ml de éter dietílico y se recoge.

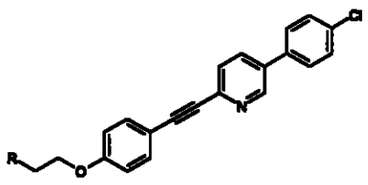
Rendimiento: 62 mg (74,3 % del teórico)

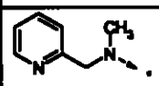
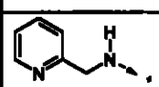
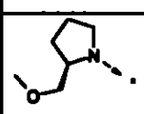
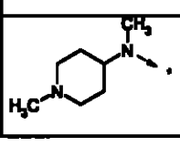
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

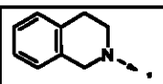
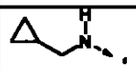
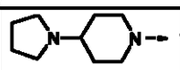
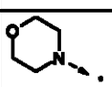
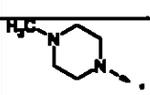
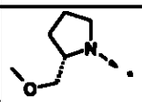
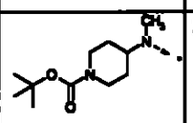
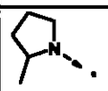
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 6,51 min (método A)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 4.1b:

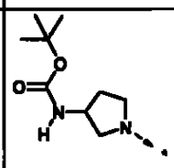
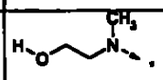
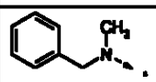


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
4.2		48,9	$C_{24}H_{21}ClN_2O$	389/391 $[M+H]^+$	6,15 (A)
4.3		27,5	$C_{28}H_{24}ClN_3O$	454/456 $[M+H]^+$	7,25 (A)
4.4		28,4	$C_{27}H_{22}ClN_3O$	440/442 $[M+H]^+$	7,46 (A)
4.5		50,3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	7,46 (A)
4.6		27,2	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	5,86 (A)

4.7		69,9	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 $[M+H]^+$	7,98 (A)
4.8		55,8	$C_{25}H_{23}ClN_2O$	403/405 $[M+H]^+$	6,24 (A)
4.9		72,0	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 $[M+H]^+$	5,54 (A)
4.10		65,6	$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$	418/420 $[M+H]^+$	6,38 (A)
4.11		48,6	$C_{26}H_{26}ClN_3O$	432/434 $[M+H]^+$	5,78 (A)
4.12		50,3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	0,80 (EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)
4.13		33,0	$C_{32}H_{38}ClN_3O_3$	546/548 $[M+H]^+$	0,75 (EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)
4.14		54,0	$C_{28}H_{25}ClN_2O$	417/419 $[M+H]^+$	0,78 (EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 4.1b, mezclando la mezcla de reacción luego de separar el solvente con 5 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, extrayendo con 40 ml de DCM y después de separar la fase orgánica, secando con Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min

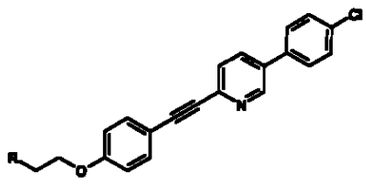
					(método)
4.15		57,9	$C_{30}H_{32}ClN_3O_3$	518/520 $[M+H]^+$	7,94 (A)
4.16		73,7	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 $[M+H]^+$	6,29 (A)
4.17		61,8	$C_{29}H_{25}ClN_2O$	453/455 $[M+H]^+$	7,81 (A)

A una solución de 1 eq. de éster 2–(4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi)–etílico del ácido metansulfónico en DMF (2 mL/0,25 mmol) se agregan 3 eq. de la correspondiente amina y la mezcla de reacción se agita durante 16–72 hs a 60–70°C. La elaboración se realiza en 2 variantes:

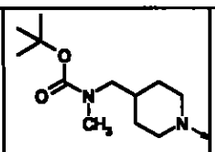
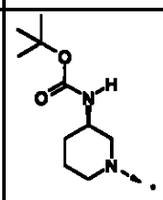
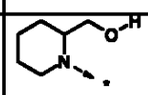
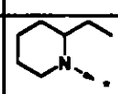
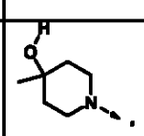
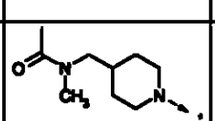
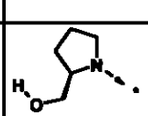
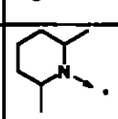
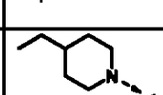
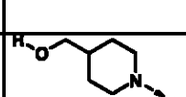
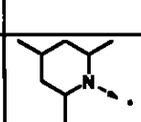
Variante A: La mezcla de reacción se purifica directamente por HPLC.

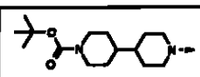
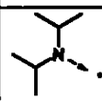
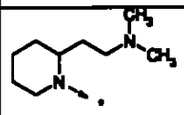
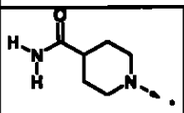
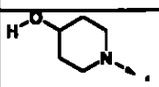
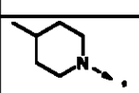
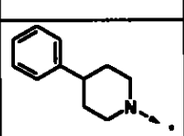
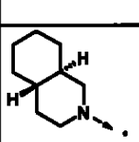
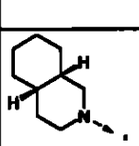
Variante B: Después de enfriar la mezcla de reacción, se mezcla el precipitado obtenido con 1,5 ml de isopropanol, se recoge, se lava con un poco de isopropanol y se seca en una estufa de secado con aire en circulación a 30°C, secándose durante toda la noche.

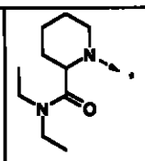
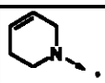
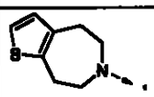
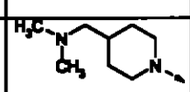
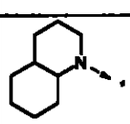
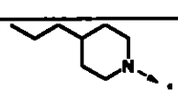
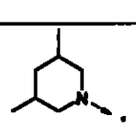
Los siguientes compuestos se obtienen mediante este procedimiento:



Ejemplo	R	Rendi–miento (%) (Variante)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)

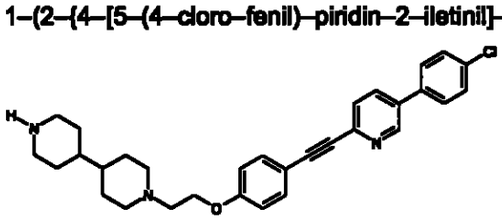
4.18		53,6 (A)	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5,44 (B)
4.19		37,6 (A)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 $[M+H]^+$	5,24 (B)
4.20		42,1 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	7,19 (A)
4.21		41,3 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7,95 (A)
4.22		40,3 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4,68 (B)
4.23		69,3 (A)	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 $[M+H]^+$	6,86 (A)
4.24		70,2 (A)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	4,68 (A)
4.25		27,0 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	5,30 (B)
4.26		23,4 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	8,09 (A)
4.27		70,7 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	6,79 (A)
4.28		20,0 (B)	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,49 (B)

4.29		66,6 (B)	$C_{38}H_{42}ClN_3O_3$	600/602 $[M+H]^+$	5,70 (B)
4.30		9,2 (A)	$C_{27}H_{29}ClN_2O$	433/435 $[M+H]^+$	5,20 (B)
4.31		22,9 (A)	$C_{30}H_{34}ClN_3O$	488/490 $[M+H]^+$	5,60 (A)
4.32		87,0 (B)	$C_{27}H_{28}ClN_3O_2$	460/462 $[M+H]^+$	0,12 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.33		48,0 (B)	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0,13 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.34		39,0 (B)	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 $[M+H]^+$	0,28 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.35		61,7 (B)	$C_{31}H_{29}ClN_2O$	493/495 $[M+H]^+$	0,35 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.36		20,4 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0,25 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.37		75,6 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0,23 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

4.38		69,0 (B)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 $[M+H]^+$	0,20 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.39		40,5 (B)	$C_{28}H_{23}ClN_2O$	415/417 $[M+H]^+$	0,22 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.40		63,5 (B)	$C_{29}H_{29}ClN_2OS$	485/487 $[M+H]^+$	0,18 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
4.41		38,8 (B)	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/476 $[M+H]^+$	0,09 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.42		41,7 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0,30 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.43		55,8 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	0,23 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)
4.44		29,7 (B)	$C_{29}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	0,32 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 4.45

1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–[4,4']bipiperidina



A una solución de 200 mg (0,33 mmol) de ter–butiléster del ácido 1'–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–[4,4']bipiperidinil–1–carboxílico (Ejemplo 4.29) en 5 ml de DCM se agregan 3 ml de una solución de HCl 5 N en isopropanol y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente. Se diluye con 30 ml de DCM, se neutraliza con solución saturada de $NaHCO_3$, se mezcla con 30 ml de agua, se extrae la fase acuosa hasta agotar con DCM y se secan las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 127 mg (76,3 % del teórico)

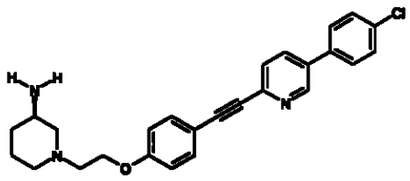
$C_{31}H_{34}ClN_3O$ (M = 500,089)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 500/502 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 500/502

Valor R_f: 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 4.46

(R)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–3–ilamina



A una solución de 110 mg (0,21 mmol) de ter–butiléster del ácido [(R)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–3–il]–carbámico (Ejemplo 4.19) en 5 ml de DCM se agregan 1,5 ml de una solución de HCl 5 N en isopropanol y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se mezcla con un poco de éter ter–butilmetílico, se filtra, se lava con éter ter–butilmetílico y se seca a 30°C.

Rendimiento: 104 mg (99,5 % del teórico)

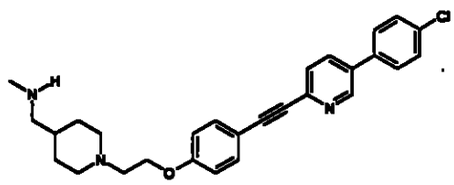
$C_{26}H_{26}ClN_3O$*2HCl (M = 504,892)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 432/434 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 432/434

Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 4.47

[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ilmetil]–metil–amina



Preparada de manera análoga al Ejemplo 4.46 a partir de 160 mg (0,29 mmol) de ter–butiléster del ácido [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ilmetil]–metil–carbámico (Ejemplo 4.18).

Rendimiento: 156 mg (100 % del teórico)

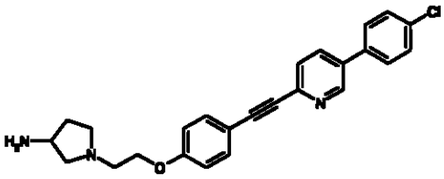
$C_{28}H_{30}ClN_3O$*2HCl (M = 532,946)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462

Valor R_f: 0,13 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 4.48

1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–ilamina



En una solución de 45 mg (0,09 mmol) de ter–butiléster del ácido [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–il]–carbámico (Ejemplo 4.15) en 5 ml de DCM se vierte 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 24 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 20 ml de DCM, la fase orgánica se lava con solución saturada de $NaHCO_3$ y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 15 mg (41,3 % del teórico)

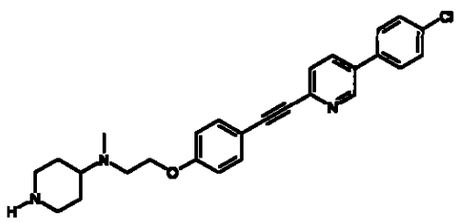
$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M = 417,943)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 418/420 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 418/420

Tiempo de retención HPLC: 5,86 min (método A)

Ejemplo 4.49

(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–metil–piperidin–4–il–amina



En una solución de 22 mg (0,04 mmol) de ter–butiléster de ácido 4–[(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–metil–amino]–piperidin–1–carboxílico en 5 ml de DCM se vierten 60 µL (0,8 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 24 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío y se agita el residuo con éter dietílico. El precipitado se recoge, se lava con éter dietílico y se seca.

Rendimiento: 12 mg (67,3 % del teórico)

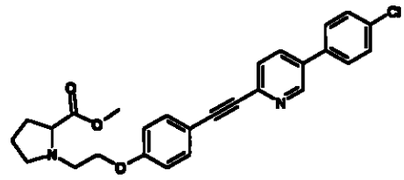
$C_{27}H_{28}ClN_3O*CF_3COOH$ (M = 560,017)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447

Valor R_f: 0,07 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

Ejemplo 4.50

Éster metílico del ácido 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidin–2–carboxílico



En una solución de 171 mg (0,4 mmol) de éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etílico del ácido metansulfónico en 2 ml de DMF se vierten 0,15 ml de etildiisopropilamina y 73 mg (0,44 mmol) de éster metílico de prolina (aplicada como clorhidrato) y la mezcla de reacción se agita durante 18 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío y se purifica el residuo por HPLC.

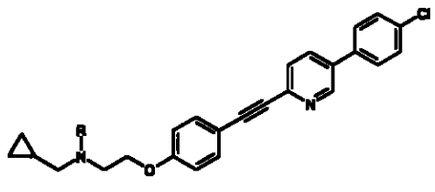
Rendimiento: 10 mg (5,4 % del teórico)

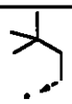
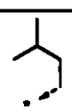
$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M = 460,965)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 461/463 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 461/463

Valor R_f: 0,79 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

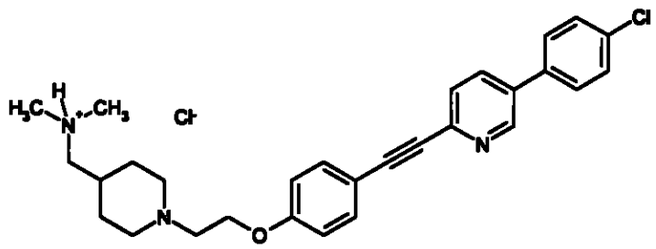
Con los procedimientos descritos pueden prepararse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R
4.51	
4.52	
4.53	
4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

Ejemplo 4.58

Clorhidrato de [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ilmetil]-dimetil-amina



Se mezcla una solución de 15 mg (0,03 mmol) de [1–(2–(4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi)–etil)–piperidin–4–ilmetil]–dimetil–amina (Ejemplo 4.41) en 6 ml de DCM y 4 ml de acetona con solución saturada etérea de HCl hasta que con la adición ya no se forme ningún precipitado. La sal formada se absorbe en una corriente de nitrógeno y se seca.

Rendimiento: 10 mg (61,2 % del teórico)

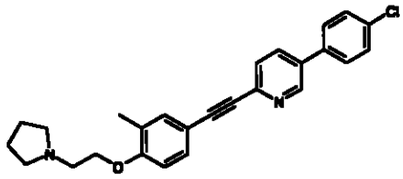
$C_{29}H_{32}ClN_3O \cdot HCl$ (M = 510,512)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 474/476 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 474/476

Fp: >250°C

Ejemplo 5

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



5a 2–(4–yodo–2–metil–fenoxi)–etanol

En una atmósfera de N_2 se agregan por partes a una suspensión enfriada a 0°C de 0,48 g (11 mmol) de NaH en 50 ml de THF 2,34 g (10 mmol) de 4–yodo–2–metil–fenol y se agita durante 30 min más a esta temperatura. Luego se agregan gota a gota 0,85 ml (12 mmol) de 2–bromoetanol, disueltos en 5 ml de THF, y se agita durante 18 hs a temperatura ambiente. Se mezcla con 5 ml de DMF y se calienta la mezcla de reacción durante 8 hs a 70°C. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca con Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (Cic/EtOAc 7:3).

Rendimiento: 0,39 g (14,0 % del teórico)

$C_9H_{11}IO_2$ (M = 278,091)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 279 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 279

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

5b 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etanol

Preparado de forma análoga al Ejemplo 4b a partir de 380 mg (1,37 mmol) de 2–(4–yodo–2–metil–fenoxi)–etanol y 292 mg (1,37 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina en 38 ml de piperidina.

Rendimiento: 340 mg (68,4 % del teórico)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M = 363,847)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 364 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 364

Valor R_f: 0,26 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

5c Éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etílico del ácido metansulfónico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 4.1a a partir de 310 mg (0,93 mmol) de 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etanol y 88 µl (1,12 mmol) de cloruro de metansulfonilo.

Rendimiento: 300 mg (72,7 % del teórico)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M = 441,937)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 442/444

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

5d 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

Se calienta una solución de 110 mg (0,25 mmol) de éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etílico del ácido metansulfónico en 2,11 ml (25 mmol) de pirrolidina durante 3 hs a 70°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, y recristalizar de EtOH, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 55 mg (52,8 % del teórico)

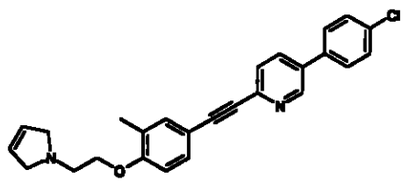
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 7,19 min (método A)

Ejemplo 5.1

5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,5–dihidro–pirrol–1–il)–etoxi]–3–metil–feniletinil}–piridina



Preparada de manera análoga al Ejemplo 5d a partir de 110 mg (0,25 mmol) de éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etílico del ácido metansulfónico y 1,92 ml (25 mmol) de 2,5–dihidro–1*H*–pirrol.

Rendimiento: 10 mg (9,6 % del teórico)

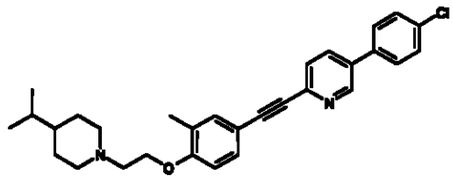
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M = 414,939)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

Ejemplo 5.2

5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–isopropil–piperidin–1–il)–etoxi]–3–metil–feniletinil}–piridina



En una solución de 88 mg (0,2 mmol) de éster 2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etílico del ácido metansulfónico y 0,34 ml (2 mmol) de etildiisopropilamina en 1,8 ml de DMF se vierten 164 mg (1,0 mmol) de 4–isopropil–piperidina (aplicada como clorhidrato) y la mezcla de reacción se agita durante 24 hs a temperatura ambiente. Se filtra a través de un filtro de pulverización y se purifica la preparación de reacción por HPLC.

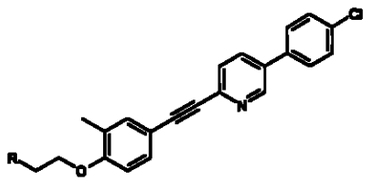
Rendimiento: 18 mg (19,4 % del teórico)

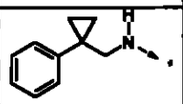
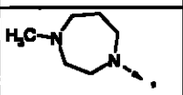
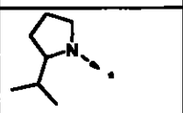
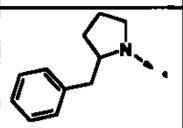
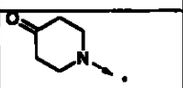
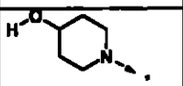
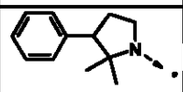
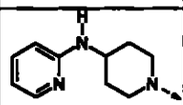
$C_{30}H_{23}ClN_2O$ (M = 473,063)

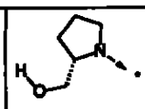
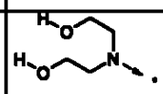
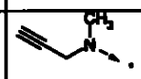
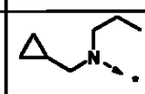
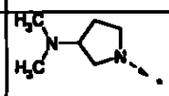
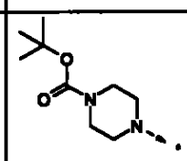
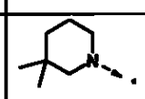
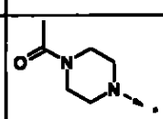
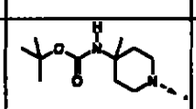
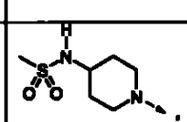
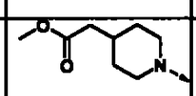
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 473/475 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 473/475

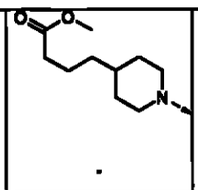
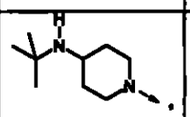
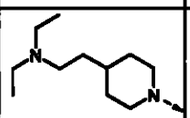
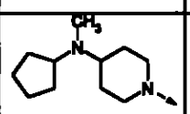
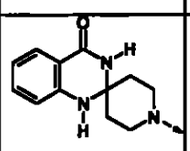
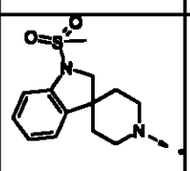
Tiempo de retención HPLC: 5,70 min (método B)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2:

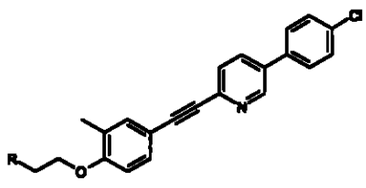


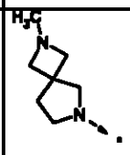
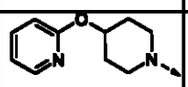
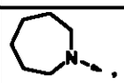
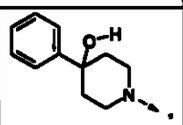
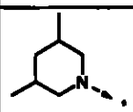
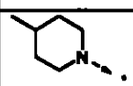
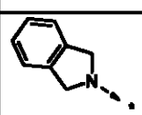
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
5.3		18,3	$C_{32}H_{29}ClN_2O$	493/495 $[M+H]^+$	5,70 (B)
5.4		48,9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4,22 (B)
5.5		10,9	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,49 (B)
5.6		25,6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 $[M+H]^+$	5,73 (B)
5.7		20,2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 $[M+H]^+$	4,82 (B)
5.8		24,6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4,69 (B)
5.9		17,3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 $[M+H]^+$	5,83 (B)
5.10		40,1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 $[M+H]^+$	4,25 (B)

5.11		12,3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4,89 (B)
5.12		31,0	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 $[M+H]^+$	4,62 (B)
5.13		17,7	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 $[M+H]^+$	5,03 (B)
5.14		29,8	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,46 (B)
5.15		52,9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4,15 (B)
5.16		21,4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 $[M+H]^+$	5,43 (B)
5.17		19,8	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,43 (B)
5.18		28,1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 $[M+H]^+$	4,66 (B)
5.19		11,4	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5,60 (B)
5.20		7,4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 $[M+H]^+$	4,79 (B)
5.21		13,5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 $[M+H]^+$	5,16 (B)

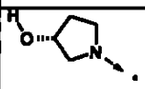
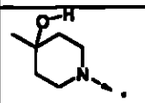
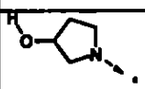
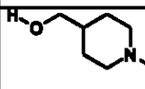
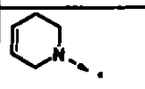
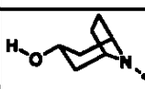
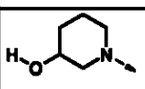
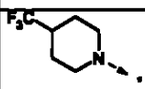
5.22		14,0	$C_{32}H_{38}ClN_2O_3$	531/533 $[M+H]^+$	5,39 (B)
5.23		16,6	$C_{31}H_{38}ClN_3O$	502/504 $[M+H]^+$	4,15 (B)
5.24		24,5	$C_{33}H_{40}ClN_3O$	530/532 $[M+H]^+$	4,19 (B)
5.25		4,8	$C_{33}H_{38}ClN_3O$	528/530 $[M+H]^+$	4,22 (B)
5.26		24,0	$C_{34}H_{31}ClN_4O_2$	563/565 $[M+H]^+$	4,92 (B)
5.27		36,8	$C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$	612/614 $[M+H]^+$	5,43 (B)

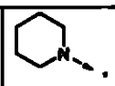
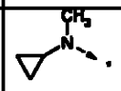
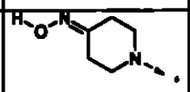
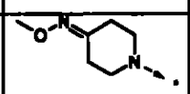
Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, concentrando la mezcla de reacción al vacío por evaporación luego de terminada la reacción, mezclando el residuo con agua, extrayendo hasta agotar la fase acuosa con DCM y secando la fase orgánica sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5 ó 8:2).



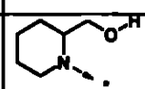
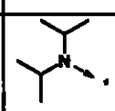
Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
5.28		37,6	$C_{29}H_{30}ClN_3O$	472/474 $[M+H]^+$	4,05 (B)
5.29		35,8	$C_{32}H_{30}ClN_3O_2$	524/526 $[M+H]^+$	5,43 (B)
5.30		60,7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	446/448 $[M+H]^+$	5,26 (B)
5.31		37,1	$C_{33}H_{31}ClN_2O_2$	523/525 $[M+H]^+$	5,33 (B)
5.32		53,2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,53 (B)
5.33		48,8	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	5,26 (B)
5.34		46,1	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 $[M+H]^+$	5,33 (B)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción según se requiera entre 4 y 18 hs a 60°C. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se concentra al vacío por evaporación, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Valor R_f en Alox (eluyente)
5.35		64,7	$C_{29}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0,52 (EtOAc)
5.36		74,8	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 $[M+H]^+$	0,31 (Cic/EtOAc 1:1)
5.37		48,5	$C_{28}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0,52 (Cic/EtOAc 1:2)
5.38		78,1	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H]+	0,38 (Cic/EtOAc 1:3)
5.39		65,3	$C_{27}H_{25}ClN_2O$	429/431 [M+H]+	0,70 (Cic/EtOAc 2:1)
5.40		49,7	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	473/475 [M+H]+	0,34 (Cic/EtOAc 1:1)
5.41		52,6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H]+	0,21 (Cic/EtOAc 1:1)
5.42		81,8	$C_{28}H_{28}ClF_3N_2O_2$	499/501 [M+H]+	0,57 (Cic/EtOAc 3:1)

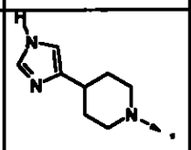
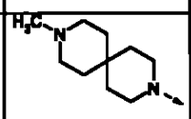
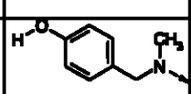
5.43		47,0	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H]+	0,72 (Cic/EtOAc 2:1)
5.44		12,0	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	417/419 [M+H]+	0,52 (Cic/EtOAc 4:1)
5.45		32,6	$C_{27}H_{28}ClN_3O_2$	461/463 [M+H]+	0,27 (Cic/EtOAc 1:1)
5.46		44,3	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H]+	0,25 (Cic/EtOAc 4:1)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción durante 18 hs a 60°C.

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Valor R_f en Alox (eluyente)
5.47		28,2	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 $[M+H]^+$	0,40 (Cic/EtOAc 1:1)
5.48		6,7	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	447/449 [M+H]+	0,63 (Cic/EtOAc 4:1)

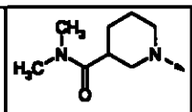
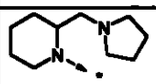
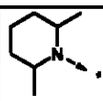
Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción según necesidad entre 6 y 14 hs a 60°C. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla de reacción por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución saturada de K_2CO_3, la fase acuosa se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Valor R_f en Alox (eluyente) o tiempo de

					o tiempo de retención HPLC en min (método)
5.49		5,5	$C_{30}H_{29}ClN_4O$	497/499 $[M+H]^+$	0,36 (Clc/EtOAc 1:1)
5.50		8,3	$C_{32}H_{36}ClN_3O$	514/516 $[M+H]^+$	4,12 (B)
5.51		3,9	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 $[M+H]^+$	4,46 (B)
5.52		36,2	$C_{30}H_{27}ClN_2O_2$	483/485 $[M+H]^+$	0,54 (Clc/EtOAc 1:1)

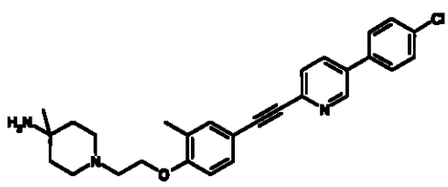
Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción según necesidad entre 3 y 18 hs a 100°C. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución saturada de K_2CO_3, la fase acuosa se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Valor R_f en Alox (eluyente) o tiempo de retención HPLC en min (método)

5.53		75,7	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 $[M+H]^+$	0,31 (Cic/EtOAc 1:1)
5.54		23,3	$C_{32}H_{36}ClN_3O$	514/516 $[M+H]^+$	4,22 (B)
5.55		15,2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5,39 (B)

Ejemplo 5.56

1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ilamina



En una solución de 130 mg (0,23 mmol) de ter-butiléster del ácido [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-il]-carbámico (Ejemplo 5.19) en 10 ml de DCM se vierte 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 14 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío (temperatura máxima del baño de agua 30°C), el residuo se mezcla con solución diluida de K_2CO_3, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca con Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se tritura con éster diisopropílico, se recoge el precipitado y se seca al aire.

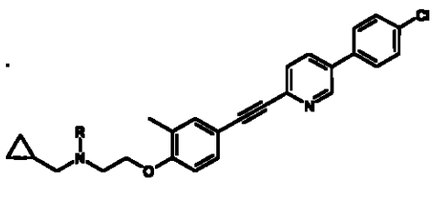
Rendimiento: 65 mg (60,9 % del teórico)

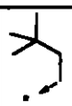
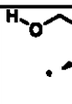
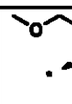
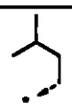
$C_{28}H_{30}ClN_3O$ (M = 460,024)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462

Tiempo de retención HPLC: 4,09 min (método B)

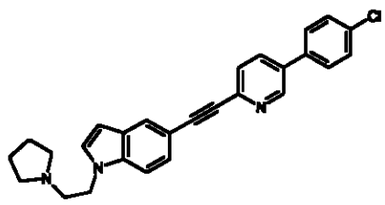
Con los procedimientos descritos pueden prepararse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R
5.57	
5.58	
5.59	
5.60	
5.61	
5.62	
5.63	

Ejemplo 6

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indol



6a 2–(5–yodo–indol–1–il)–etanol

En una atmósfera de N_2 se vierten en una suspensión de 27,1 g (484 mmol) de KOH en 150 ml de DMSO 30 g (121 mmol) de 5–yodoindol. La mezcla de reacción se mantiene durante 1 h a temperatura ambiente, se enfría con agua helada a 0°C, lentamente se agregan gota a gota 9,7 ml (145 mmol) de 2–cloroetanol en 30 ml de DMSO y se agita durante 4,5 hs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 1 L de EtOAc, se lava cuatro veces con 800 ml de agua por vez y una vez con 400 ml de solución saturada de NaCl y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 20,5 g (59,1 % del teórico)

$C_{10}H_{10}INO$ (M = 287,102)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 288 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 288

Tiempo de retención HPLC: 7,98 min (método A)

6b 2–(5–trimetilsilaniletinil–indol–1–il)–etanol

En una solución enfriada a 0°C de 30 g (104 mmol) de 2–(5–yodo–indol–1–il)–etanol y 18 ml (125 mmol) de etinil–trimetil–silano en 480 ml de trietilamina y 120 ml de THF se vierten 398 mg (2,1 mmol) de CuI y 1,47 g (2,1 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y se agita durante 30 min a 0°C y 2 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 300 ml de EtOAc, se lava la fase orgánica con 150 ml de agua y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: Cic/EtOAc 4:1 luego 2:1).

Rendimiento: 26,85 g (100 % del teórico)

$C_{15}H_{19}NOSI$ (M = 257,411)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 258 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 258

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

6c 2–(5–etinil–indol–1–il)–etanol

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 21,5 g (83,5 mmol) de 2–(5–trimetilsilaniletinil–indol–1–il)–etanol en 500 ml de THF 29 g (91,8 mmol) de TBAF y

la mezcla de reacción se agita durante 1,5 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 300 ml de EtOAc, la fase orgánica se lava dos veces con 200 ml de agua por vez y una vez con 200 ml de solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se obtiene el producto deseado en forma de un aceite de color marrón.

Rendimiento: 15,46 g (100 % del teórico)

$C_{12}H_{11}NO$ (M = 185,228)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 186 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 186

Tiempo de retención HPLC: 7,04 min (método A)

6d 2–[5–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–indol–1–il]–etanol

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 23,0 g (124 mmol) de 2–(5–etinil–indol–1–il)–etanol y 35 ml (248 mmol) de diisopropilamina en 1150 ml de THF 29,4 g (124 mmol) de 2,5–dibromo–piridina, 241 mg (1,3 mmol) de CuI y 888 mg (1,3 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y la mezcla de reacción se calienta durante 3,5 hs a 50°C. Se vuelven a agregar 241 mg de CuI y 888 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 9 g (38 mmol) de 2,5–dibromo–piridina, se agita durante otras 2,5 hs a 50°C, 64 hs a temperatura ambiente y 8 hs a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 500 ml de solución de NH_3 al 3% y 800 ml de EtOAc. Se filtra el precipitado producido, se lo lava con agua y se lo seca a 50°C.

Se separan ambas fases del filtrado y la fase orgánica se concentra por evaporación al vacío. El residuo se agita vigorosamente con 500 ml de PE/éster diisopropílico (1:1) y se recoge. Ambas fracciones del producto se combinan a continuación.

Rendimiento: 24,96 g (58,9 % del teórico)

$C_{17}H_{13}BrN_2O$ (M = 341,210)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 340/342 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 340/342

Valor R_f: 0,39 (gel de sílice, Clc/EtOAc 1:1)

6e 2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etanol

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 19,0 g (55,7 mmol) de 2–[5–(5–bromo–piridin–2–iletinil)–indol–1–il]–etanol y 11,55 g (72,4 mmol) de ácido 4–clorofenil–borónico en 320 ml de 1,4–dioxano y 80 ml de MeOH 56 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 1,29 g (1,1 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 16 hs a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 300 ml de agua y se agita la suspensión en forma vigorosa. Se

filtra el precipitado y se lo lava con 200 ml de agua. El precipitado se suspende tres veces con 600 ml de PE/DCM (5:1) por vez, se recoge y finalmente se seca al aire hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 17,11 g (82,4 % del teórico)

$C_{23}H_{17}ClN_2O$ (M = 372,858)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 373/375 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 373/375

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0,1)

6f Éster 2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etílico del ácido metansulfónico

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 16,0 g (42,9 mmol) de 2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etanol en 480 ml de THF y 30 ml de piridina 7,1 ml (51,5 mmol) de trietilamina y se enfría a 0°C. A continuación, se agrega lentamente, gota a gota, una solución de 4 ml (51,5 mmol) de cloruro de metansulfonilo en 20 ml de THF, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante otras 2 hs a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtra y se concentra por evaporación al vacío. El residuo se mezcla con 1 L de DCM, se lava con 400 ml de agua y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se suspende con 600 ml de PE/DCM (5:1), se recoge y finalmente se seca al aire hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 17,10 g (88,4 % del teórico)

$C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$ (M = 450,948)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 451/453 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 451/453

Valor R_f: 0,9 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 19:1:0,1)

6g 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indol

En una solución de 600 mg (1,33 mmol) de éster 2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etílico del ácido metansulfónico en 12 ml de DMF se vierten 1,1 ml (13,3 mmol) de pirrolidina y la mezcla de reacción se agita durante 24 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en un poco de DCM y se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, Clc/EtOAc 2:1)

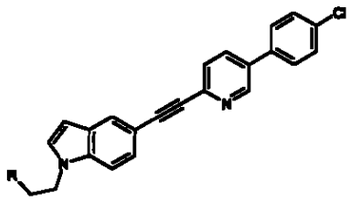
Rendimiento: 301 mg (53,1 % del teórico)

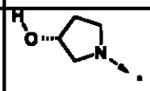
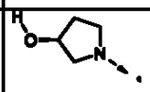
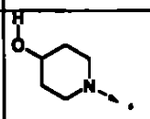
$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M = 425,965)

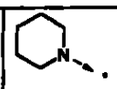
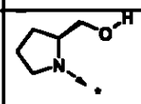
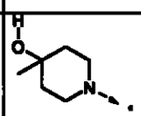
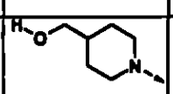
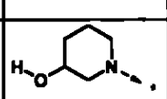
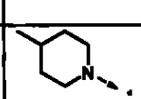
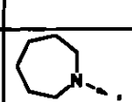
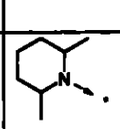
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428

Valor R_f: 0,44 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 6g, aplicando en cada caso 5–20 eq. de la amina y la mezcla de reacción se agita durante 24 hs a temperatura ambiente (método A) o 24 hs a temperatura ambiente y 24 hs a 60°C (método B) o 7,5 hs a 80°C (método C) o 48 hs a 80°C (método D). Se mezcla con DCM y agua, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

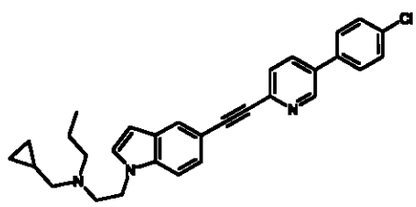


Ejemplo (método)	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Valor R_f en Alox (eluyente) o tiempo de retención HPLC en min (método)
6.1 (A)		33,1	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0,24 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)
6.2 (B)		35,2	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0,46 (DCM/MeOH/NH$_3$ 9:1:0,1)
6.3 (B)		34,7	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0,32 (DCM/MeOH/NH$_3$ 9:1:0,1)

6.4 (B)		22,1	$C_{28}H_{28}ClN_3$	440/442 $[M+H]^+$	0,85 (DCM/MeOH/NH$_3$ 9:1:0,1)
6.5 (B)		26,3	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0,42 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)
6.6 (B)		21,9	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0,21 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)
6.7 (B)		27,0	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0,07 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)
6.8 (B)		21,1	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0,28 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)
6.9 (B)		17,2	$C_{28}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0,33 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)
6.10 (C)		55,7	$C_{28}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0,16 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)
6.11 (D)		11,6	$C_{30}H_{30}ClN_3$	468/470 $[M+H]^+$	0,18 (DCM/MeOH/NH$_3$ 19:1:0,1)

Ejemplo 6.12

(2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etil)–ciclopropilmetil–propil–amina



En una solución de 100 mg (0,22 mmol) de éster 2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etílico del ácido metansulfónico en 2 ml de DMF se vierten 63 µl (0,44 mmol) de ciclopropilmetil–propil–amina y la mezcla de reacción se agita durante 16 hs a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en DCM, la fase orgánica se lava con agua y solución diluida de K_2CO_3 y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía dos veces (Alox, Cic/EtOAc 8:2 y Cic/DCM 1:1).

Rendimiento: 21 mg (20,2 % del teórico)

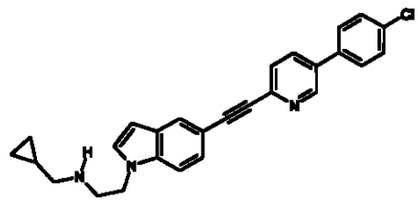
$C_{30}H_{30}ClN_3$ (M = 468,047)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 468/470 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 468/470

Valor R_f: 0,37 (Alox, Cic/EtOAc 8:2)

Ejemplo 6.13

(2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etil)–ciclopropilmetil–amina



En una solución de 2,03 g (4,5 mmol) de éster 2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etílico del ácido metansulfónico en 20 ml de DMF se vierten 0,46 ml (5,4 mmol) de C–ciclopropil–metilamina y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, se agita el residuo con DCM, se recoge el precipitado y se lo seca al aire. El producto se obtiene como sal del ácido metansulfónico.

Rendimiento: 600 mg (25,5 % del teórico)

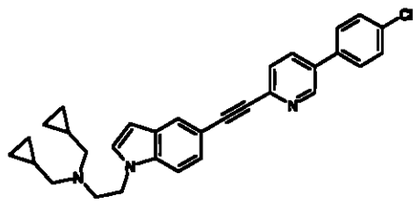
$C_{27}H_{24}ClN_3 \cdot CH_4O_3S$ (M = 522,07)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428

Tiempo de retención HPLC: 5,23 min (método B)

Ejemplo 6.14

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-bis-ciclopropilmetil-amina



En una solución de 100 mg (0,24 mmol) de (2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-amina en 20 ml de MeOH se agregan a temperatura ambiente 36 µl (0,47 mmol) de ciclopropancarbaldehído y 15 min más tarde, 59 mg (0,94 mmol) de $NaBH_4$ y una gota de acetato de etilo. Se agita durante 1 h a temperatura ambiente, se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en solución diluida de K_2CO_3, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se tritura con PE, se recoge y se seca.

Rendimiento: 105 mg (93,1 % del teórico)

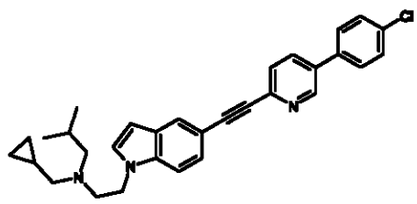
$C_{31}H_{30}ClN_3$ (M = 480,058)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 480/482 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 480/482

Tiempo de retención HPLC: 5,53 min (método B)

Ejemplo 6.15

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-isobutil-amina



Preparada de manera análoga al Ejemplo 6.14, según la elaboración descrita, el producto bruto se purifica por cromatografía (Alox, Cic/EtOAc 4:1).

Rendimiento: 35 mg (41,5 % del teórico)

$C_{31}H_{32}ClN_3$ (M = 482,074)

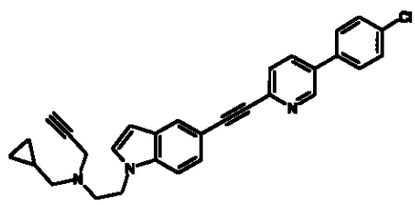
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 482/484 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 482/484

Valor R_f: 0,83 (Alox, Cic/EtOAc 4:1)

Tiempo de retención HPLC: 5,7 min (método B)

Ejemplo 6.16

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-prop-2-inil-amina



A una solución de 70 mg (0,16 mmol) de (2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-amina en 2 ml de DMF se agregan a temperatura ambiente 45 mg (0,33 mmol) de K_2CO_3 y 13 µl (0,18 mmol) de 3-bromo-propino y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (Alox, Cic/EtOAc 4:1).

Rendimiento: 32 mg (42,1 % del teórico)

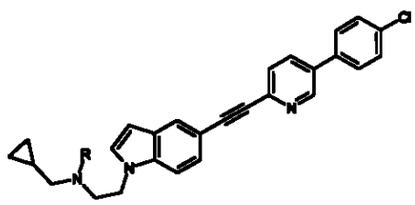
$C_{30}H_{26}ClN_3$ (M = 464,015)

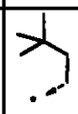
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 464/466 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 464/466

Valor R_f: 0,35 (Alox, Cic/EtOAc 4:1)

Tiempo de retención HPLC: 5,86 min (método B)

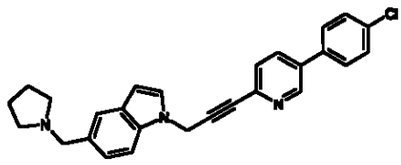
Con los procedimientos descritos en los Ejemplos 6.14 y 6.16 pueden prepararse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
6.17					
6.18					
6.19		30,1	$C_{30}H_{28}ClN_3$	466/468 $[M+H]^+$	5,5 (B)
6.20					
6.21					

Ejemplo 7

1–{3–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–prop–2–inil}–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–indol



7a 1–prop–2–inil–1*H*–indol–5–carbaldehído

A una solución enfriada a 0°C de 2,0 g (13,5 mmol) de 1*H*–indol–5–carbaldehído en 80 ml de THF se agregan por partes 0,65 g (50% en aceite mineral, 13,5 mmol) de NaH y después de calentar a temperatura ambiente, se agita durante 15 min. A continuación, se agrega lentamente gota a gota una solución de 1,6 ml (80% en tolueno, 15 mmol) de bromuro de propargilo en 20 ml de THF y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante

y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: Cic/EtOAc 4:1 luego 2:1).

Rendimiento: 0,65 g (26,4 % del teórico)

$C_{12}H_9NO$ (M = 183,212)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 184 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 184

Valor R_f: 0,34 (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1)

7b 1–prop–2–inil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–indol

Se ajusta una solución de 250 mg (1,37 mmol) de 1–prop–2–inil–1*H*–indol–5–carbaldehído y 200 µL (2,37 mmol) de pirrolidina en 50 ml de THF con ácido acético glacial a pH 5, se mezcla con 550 mg (2,47 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y se agita durante 24 hs a temperatura ambiente. Se agregan 20 ml de solución saturada de K_2CO_3, se extrae con 50 ml de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 325 mg (100 % del teórico)

$C_{16}H_{18}N_2$ (M = 238,335)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 239 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 239

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5)

7c 1–[3–(5–bromo–piridin–2–il)–prop–2–inil]–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–indol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 337 mg (1,41 mmol) de 1–prop–2–inil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1*H*–indol y 345 mg (1,41 mmol) de 2,5–dibromo–piridina en 50 ml de THF y 0,4 ml de diisopropilamina 5 mg (0,03 mmol) de CuI y 18 mg (0,03 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y la mezcla de reacción se agita durante 17 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 30 ml de EtOAc, la fase orgánica se lava con 30 ml de agua y 30 ml de solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 145 mg (26,0 % del teórico)

$C_{21}H_{20}BrN_3$ (M = 394,318)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 394/396 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 394/396

Valor R_f: 0,62 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

7d 1-[3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-inil]-5-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-indol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 59 mg (0,15 mmol)1-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-prop-2-inil]-5-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-indol y 50 mg (0,32 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 5 ml de 1,4-dioxano 0,5 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 10 mg (0,01 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 2,5 hs a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 3 ml de agua, se extrae con 5 ml de EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 21,8 mg (34,1 % del teórico)

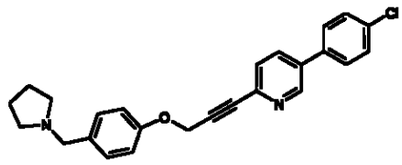
$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M = 425,965)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428

Tiempo de retención HPLC: 6,75 min (método A).

Ejemplo 8

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-prop-1-inil]-piridina



8a 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-in-1-ol

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 500 mg (2,36 mmol) de 3-(5-bromo-piridin-2-il)-prop-2-in-1-ol y 600 mg (3,72 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 10 ml de DMF y 2,5 ml de agua 1 ml (7,22 mmol) de trietilamina, 23 mg (0,1 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y 57,5 mg (0,19 mmol) de bifenil-2-il-di-*ter*-butil-fosfina y la mezcla de reacción se agita durante 8 hs a 60°C. Luego se agregan 400 mg (2,48 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico y se agita durante otras 19 hs a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de agua y 10 ml de EtOAc, se satura la fase acuosa con NaCl, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/$EtOAc_3$ 2:1).

Rendimiento: 228 mg (39,6 % del teórico)

$C_{14}H_{10}ClNO$(M = 243,695)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 244/246 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 244/246

Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

8b 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenoxi)–prop–1–inil]–piridina

En una solución de 100 mg (0,41 mmol) de 3–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–prop–2–in–1–ol y 88 mg (0,5 mmol) de 4–pirrolidin–1–ilmetil–fenol en 4 ml de THF se vierten 131 mg (0,5 mmol) de trifenilfosfina. A continuación, se agrega lentamente gota a gota 0,1 ml (0,5 mmol) del éster diisopropílico del ácido azo–dicarboxílico y la mezcla de reacción se agita durante 3 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 1 ml de DMF y se purifica por HPLC. El producto obtenido que aún contiene óxido de trifenilfosfina, se purifica nuevamente por cromatografía (gel de sílice, EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1).

Rendimiento: 6,5 mg (3,9 % del teórico)

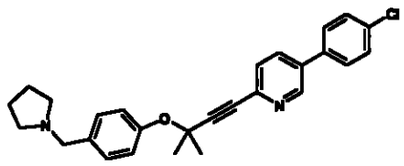
$C_{25}H_{23}ClN_2O$(M = 402,928)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Valor R_f: 0,72 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 9

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenoxi)–but–1–inil]–piridina



9a 4–(5–bromo–piridin–2–il)–2–metil–but–3–in–2–ol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 0,99 ml (10,0 mmol) de 2–metil–but–3–in–2–ol y 2,44 g (10,0 mmol) de 2,5–dibromo–piridina en 50 ml de THF y 2,8 ml (20 mmol) de diisopropilamina 38 mg (0,2 mmol) de CuI y 143 mg (0,2 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y la mezcla de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1).

Rendimiento: 2,0 g (83,3 % del teórico)

$C_{10}H_{10}BrNO$ (M = 240,101)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 240/242 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 240/242

Valor R_f: 0,29 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

9b 4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–2–metil–but–3–in–2–ol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 720 mg (3,0 mmol) de 4–(5–bromo–piridin–2–il)–2–metil–but–3–in–2–ol y 593 mg (3,6 mmol) de ácido 4–clorofenil–borónico en 60 ml de 1,4–dioxano 3 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 173 mg (0,15 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se agita durante 18 hs a 85°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 420 mg (51,5 % del teórico)

$C_{16}H_{14}ClNO$ (M = 271,749)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

9c 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenoxi)–but–1–inil]–piridina

En una solución de 136 mg (0,5 mmol) de 4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–2–metil–but–3–in–2–ol y 88 mg (0,5 mmol) de 4–pirrolidin–1–ilmetil–fenol en 20 ml THF se vierten 131 mg (0,5 mmol) de trifenilfosfina. A continuación, se agrega lentamente gota a gota 0,1 ml (0,5 mmol) de éster diisopropílico del ácido azo–dicarboxílico y la mezcla de reacción se agita durante 24 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 3 mg (1,4 % del teórico)

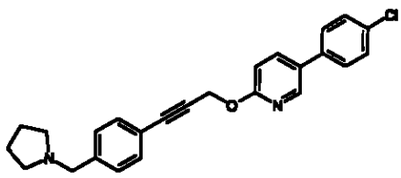
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M = 430,982)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433

Tiempo de retención HPLC: 7,78 min (método A)

Ejemplo 10

5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–prop–2–iniloxi]–piridina



10a 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ol

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 8,0 g (21,7 mmol) de 5-yodo-piridin-2-ol y 3,81 g (23,9 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 120 ml de 1,4-dioxano y 30 ml de MeOH seco 21,7 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 250 mg (0,22 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 19 hs a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se filtra el precipitado, se lo lava con agua y se lo seca a 40°C en una estufa de secado con aire en circulación hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 3,8 g (85,1 % del teórico)

$C_{11}H_8ClNO$ (M = 205,646)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 206/208 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 206/208

Valor R_f: 0,56 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

10b 5-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-piridina

En una suspensión de 3,8 g (18,5 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ol y 5,1 g (37 mmol) de K_2CO_3 en 50 ml de DMF se vierten 2 ml de (80% en tolueno, 18,5 mmol) de 3-bromo-propina y la mezcla de reacción se agita durante 64 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 80 ml de agua, se extrae con 150 ml de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1).

Rendimiento: 216 mg (4,8 % del teórico)

$C_{14}H_{10}ClNO$ (M = 243,695)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 244/246 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 244/246

Valor R_f: 0,16 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

10c 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-prop-2-iniloxi]-piridina

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 110 mg (0,45 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-piridina y 129 mg (0,45 mmol) de 1-(4-yodo-bencil)-pirrolidina en 9 ml de THF 221 mg (0,68 mmol) de Cs_2CO_3, 4 mg (0,02 mmol)

de CuI y 23 mg (0,02 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se agita durante 4,5 hs a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 20 ml de solución de NH_3 al 3% y 40 ml de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica primero por HPLC y luego por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0,1).

Rendimiento: 28 mg (15,5 % del teórico)

$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M = 402,928)

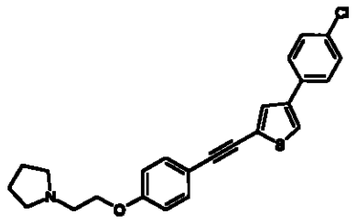
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 6,43 min (método A)

Ejemplo 11

1–(2–{4–[4–(4–cloro–fenil)–tiofen–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidina



11a (4–bromo–tiofen–2–iletinil)–trimetil–silano

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 10,0 g (38,85 mmol) de 2,4–dibromtiofeno en 300 ml de THF 0,37 g (1,94 mmol) de CuI, 2,24 g (1,94 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 16,2 ml de trietilamina, la mezcla de reacción se enfría a –78°C y luego a esta temperatura se agrega lentamente gota a gota una solución de 5,6 ml (38,85 mmol) de etinil–trimetil–silano en 250 ml de THF. Una vez finalizada la adición, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con DCM y las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, se tritura el residuo con PE, se filtra de los componentes insolubles y el solvente se concentra por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, PE).

Rendimiento: 9,5 g (56,6 % del teórico)

$C_9H_{11}BrSSi$ (M = 259,242)

Valor R_f: 0,77 (gel de sílice, PE)

11b 4–bromo–2–etinil–tiofeno

En una solución enfriada a 0ºC de 6,3 g (14,58 mmol) de (4–bromo–tiofen–2–iletinil)–trimetil–silano en 60 ml de THF se vierten 4,6 g (14,58 mmol) de TBAF. Se retira el baño de enfriamiento y se agita durante 30 min. La mezcla de reacción se mezcla con EtOAc, se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, PE).

Rendimiento: 1,9 g (69,7 % del teórico)

C_6H_3BrS (M = 187,059)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 186/188 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 186/188

11c 1–{2–[4–(4–bromo–tiofen–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–pirrolidina

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 293 mg (1,56 mmol) de 4–bromo–2–etinil–tiofeno y 620 mg (1,56 mmol) de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina en 10 ml de THF 0,3 ml (3,13 mmol) de piperidina, 14,9 mg (0,08 mmol) de CuI y 90,3 mg (0,08 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 150 mg (0,8 mmol) de 4–bromo–2–etinil–tiofeno y se agita durante 24 hs más a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se tritura el residuo con EtOAc y se filtran los componentes insolubles. Tras eliminar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2).

Rendimiento: 300 mg (51,0 % del teórico)

$C_{18}H_{18}BrNOS$ (M = 376,318)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 376/378 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 376/378

Valor R_f: 0,52 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

11d 1–{2–[4–[4–(4–cloro–fenil)–tiofen–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidina

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 310 mg (0,82 mmol) de 1–[2–[4–(4–bromo–tiofen–2–iletinil)–fenoxi]–etil}–pirrolidina y 129 mg (0,82 mmol) de ácido 4–clorofenil–borónico en 10 ml de 1,4–dioxano 5 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 47 mg (0,41 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 1 h a reflujo. La solución caliente se filtra sobre un filtro de fibra de vidrio, el filtrado se extrae con EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y se seca

sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2).

Rendimiento: 23 mg (6,8 % del teórico)

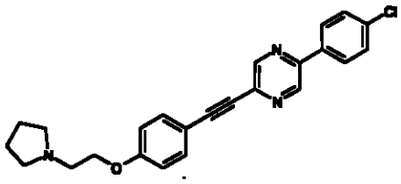
$C_{24}H_{22}ClNOS$ (M = 407,966)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 408/410 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 408/410

Tiempo de retención HPLC: 5,35 min (método B)

Ejemplo 12

2–(4–cloro–fenil)–5–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–pirazina



12a 5–(4–cloro–fenil)–pirazin–2–ilamina

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 8,7 g (50,0 mmol) de 5–bromo–pirazin–2–ilamina y 8,0 g (50,0 mmol) de ácido 4–clorofenil–borónico en 150 ml de 1,4–dioxano y 50 ml de MeOH 50 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 1,2 g (1,0 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 2,5 hs a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM luego DCM/MeOH 20:1).

Rendimiento: 8,3 g (80,7 % del teórico)

$C_{10}H_8ClN_3$ (M = 205,648)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 206/208 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 206/208

Tiempo de retención HPLC: 7,15 min (método A)

12b 2–(4–cloro–fenil)–5–yodo–pirazina

En la oscuridad se vierten en una solución de 4,8 g (23,3 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–pirazin–2–ilamina en 100 ml de CCl_4 y 50 ml de DCM 4,9 ml (40,0 mmol) de *ter*–butilnitrito y 7,6 g (30 mmol) de yodo y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se mezcla con 100 ml de agua y 50 ml de solución de $Na_2S_2O_3$ al 10%, se separa la fase orgánica, se lava nuevamente con 50 ml de solución de $Na_2S_2O_3$ al 10% y dos veces con 50 ml de agua por vez, y se seca sobre

$MgSO_4$. Se filtra sobre carbón activado, se concentra por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: PE luego PE/EtOAc 8:2).
Rendimiento: 3,4 g (46,0 % del teórico)
$C_{10}H_6ClIN_2$ (M = 316,530)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 317/319 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 317/319
Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, PE/EtOAc 9:1)

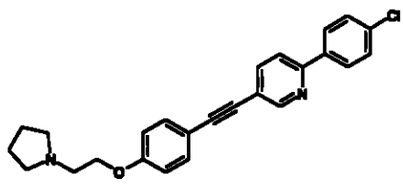
12c 2–(4–cloro–fenil)–5–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–pirazina

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 316 mg (1,0 mmol) de 2–(4–cloro–fenil)–5–yodo–pirazina y 215 mg (1,0 mmol) de 1–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina en 50 ml de THF y 0,4 ml (3 mmol) de trietilamina 19 mg (0,1 mmol) de CuI, 82 mg (0,1 mmol) de cloruro de [1,1'–bis–(difenilfosfin)–ferrocen]–paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 100 mg (0,32 mmol) de 2–(4–cloro–fenil)–5–yodo–pirazina y nuevamente se agita durante toda la noche. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución de Na_2CO_3 al 10%, se extrae hasta agotar con DCM, se lavan las fases orgánicas combinadas tres veces con agua y se secan sobre $MgSO_4$. Se filtra sobre carbón activado, se concentra por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH_3 9:9:1).
Rendimiento: 170 mg (42,1 % del teórico)
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M = 403,915)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 404/406
Valor R_f: 0,58 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 13

2–(4–cloro–fenil)–5–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina



13a 5–bromo–2–(4–cloro–fenil)–piridina

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 3,00 g (10,6 mmol) de 5–bromo–2–yodo–piridina y 3,37 g (21,1 mmol) de ácido 4–clorofenil–borónico en 60 ml

de 1,4–dioxano y 15 ml de MeOH 11 ml de solución de Na_2CO_3 2 M y 240 mg (0,21 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 3 hs a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 50 ml de agua, 10 ml de solución de NH_3 al 3% y 150 ml de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, CIc).

Rendimiento: 1,52 g (53,6 % del teórico)

$C_{11}H_7BrClN$ (M = 268,542)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 268/270/272 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 268/270/272

Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, CIc)

13b 2–(4–cloro–fenil)–5–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 403 mg (1,5 mmol) de 5–bromo–2–(4–cloro–fenil)–piridina y 322 mg (1,5 mmol) de 1–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina en 10 ml de THF 773 mg (2,25 mmol) de Cs_2CO_3, 14 mg (0,08 mmol) de CuI y 87 mg (0,08 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente. A continuación, se calienta durante 16 hs a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 30 ml de agua, 5 ml de solución de NH_3 al 3% y 60 ml de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica primero por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 19:1:0,1) y luego por HPLC.

Rendimiento: 9 mg (2,2 % del teórico)

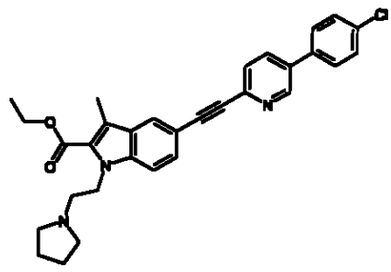
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M = 402,928)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 8,11 min (método A)

Ejemplo 14

Éster etílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1*H*–indol–2–carboxílico



14a Éster etílico del ácido 3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trimetilsilaniletinil-1*H*-indol-2-carboxílico

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 2,82 g (10 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromo-3-metil-1*H*-indol-2-carboxílico y 1,52 ml (11 mmol) de etinil-trimetil-silano en 3 ml (30 mmol) de piperidina y 30 ml de THF 577 mg (0,5 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 95 mg (0,5 mmol) de CuI, y la mezcla de reacción se agita durante 14 hs a 60°C. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 9:1).

Rendimiento: 1,3 g (43,4 % del teórico)

$C_{17}H_{21}NO_2Si$ (M = 299,448)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 300 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 300

Valor R_f: 0,61 (gel de sílice, Cic/EtOAc 7:3)

14b Éster etílico del ácido 5-etinil-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

En una atmósfera de argón se vierten en una suspensión de 900 mg (3,0 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trimetilsilaniletinil-1*H*-indol-2-carboxílico y 457 mg (3,3 mmol) de K_2CO_3 en 10 ml de DMF 562 mg (3,3 mmol) de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (aplicada como clorhidrato) y la mezcla de reacción se agita durante 42 hs a 60°C. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 250 mg (25,6 % del teórico)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M = 324,426)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 325 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 325

Tiempo de retención HPLC: 4,59 min (método B)

14c Éster etílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 250 mg (0,77 mmol) de éster etílico del ácido 5-etinil-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indol-2-carboxílico y 243 mg (0,77 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-yodo-piridina en 1,52 ml (15,4 mmol) de piperidina y 25 ml de THF 11 mg (0,02 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 3 mg (0,02 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica primero por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1) y luego por HPLC.

Rendimiento: 7 mg (1,8 % del teórico)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_2$ (M = 512,057)

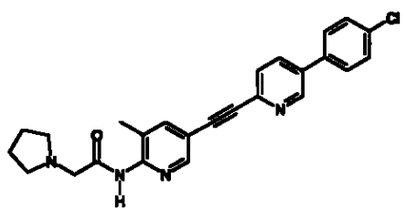
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 512/514 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 512/514

Valor R_f: 0,67 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Tiempo de retención HPLC: 5,96 min (método B)

Ejemplo 15

N-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-il-acetamida



15a *N*-(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-2-cloro-acetamida

En una solución enfriada a 0ºC de 3,74 g (20 mmol) de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina en 50 ml de DCM se vierten 1,75 ml (22 mmol) de cloruro de cloroacetilo y luego se agregan lentamente gota a gota 6,1 ml (44 mmol) de trietilamina. Una vez finalizada la adición, se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita durante 4 hs a temperatura ambiente. Se vierte en agua, se extrae hasta agotar con DCM, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1).

Rendimiento: 2,7 g (51,2 % del teórico)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M = 263,523)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 263/265/267 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 263/265/267

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, CIc/EtOAc 1:1)

15b *N*–(5–bromo–3–metil–piridin–2–il)–2–pirrolidin–1–il–acetamida

En una suspensión de 2,37 g (9,0 mmol) de *N*–(5–bromo–3–metil–piridin–2–il)–2–cloro–acetamida y 2,49 g (18 mmol) de K_2CO_3 en 22,5 ml de DMF se vierten 0,81 ml de (9,9 mmol) de pirrolidina y la mezcla de reacción se agita durante 20 hs a temperatura ambiente. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se recoge en un poco de éster diisopropílico, se enfría a 0°C, se recogen los cristales producidos y se secan al aire.

Rendimiento: 1,4 g (52,2 % del teórico)

$C_{12}H_{16}BrN_3O$ (M = 298,185)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

15c *N*–(3–metil–5–trimetilsililetinil–piridin–2–il)–2–pirrolidin–1–il–acetamida

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 447 mg (1,5 mmol) de *N*–(5–bromo–3–metil–piridin–2–il)–2–pirrolidin–1–il–acetamida y 0,23 ml (1,65 mmol) de etinil–trimetil–silano en 0,45 ml (4,5 mmol) de piperidina y 10 ml de THF 35 mg (0,03 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 5,7 mg (0,03 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 14 hs a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 35 mg tetrakis–trifenilfosfina–paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 4 hs a 50°C. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 210 mg (44,4 % del teórico)

$C_{17}H_{25}N_3OSi$ (M = 315,494)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 316 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 316

Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

15d *N*–(5–etinil–3–metil–piridin–2–il)–2–pirrolidin–1–il–acetamida

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 150 mg (0,48 mmol) de *N*-(3-metil-5-trimetilsililetinil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida en 10 ml de THF 132 mg (0,48 mmol) de TBAF y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 110 mg (95,2 % del teórico)

$C_{14}H_{17}N_3O$ (M = 243,311)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 244 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 244

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

15e *N*-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 73 mg (0,3 mmol) de *N*-(5-etinil-3-metil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida y 95 mg (0,3 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-yodo-piridina en 59 µl (0,6 mmol) de piperidina y 10 ml de THF 4 mg (0,01 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 1 mg (0,01 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica primero por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5) y luego se purifica por HPLC.

Rendimiento: 22 mg (17,0 % del teórico)

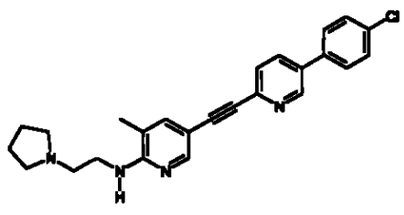
$C_{25}H_{23}ClN_4O$ (M = 430,941)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433

Valor R_f: 0,39 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 16

{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-piridin-2-il}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



16a (5–bromo–3–metil–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

A una atmósfera de argón se agrega gota a gota, lentamente, una solución enfriada a 0°C de 800 mg (2,68 mmol) de *N*–(5–bromo–3–metil–piridin–2–il)–2–pirrolidin–1–il–acetamida (Ejemplo 15b) en 10 ml de THF 2 ml de una solución 1 M de $LiAlH_4$ en THF y la mezcla de reacción se agita durante 3 hs a esta temperatura. Se agrega lentamente gota a gota NaOH al 20%, se agrega a la suspensión K_2CO_3 sólido y se agita vigorosamente. Se filtra el precipitado, se concentra el filtrado por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2).

Rendimiento: 500 mg (65,6 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 284/286

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

16b (3–metil–5–trimetilsilaniletinil–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 15c a partir de 500 mg (1,76 mmol) de (5–bromo–3–metil–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina y 0,29 ml (2,11 mmol) de etinil–trimetil–silano, calentando la mezcla de reacción durante 12 hs a 50°C.

Rendimiento: 400 mg (75,4 % del teórico)

$C_{17}H_{27}N_3Si$ (M = 301,511)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 302 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 302

Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

16c (5–etinil–3–metil–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 15d a partir de 400 mg (1,33 mmol) de (3–metil–5–trimetilsilanil–etinil–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina.

Rendimiento: 250 mg (82,2 % del teórico)

$C_{14}H_{19}N_3$ (M = 229,328)

Valor R_f: 0,51 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

16d {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 15e a partir de 69 mg (0,3 mmol) de (5–etinil–3–metil–piridin–2–il)–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina y 95 mg (0,3 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–yodo–piridina, purificando el producto bruto por cromatografía en Alox luego de la elaboración (Cic/EtOAc 6:4).

650

Rendimiento: 12 mg (9,6 % del teórico)

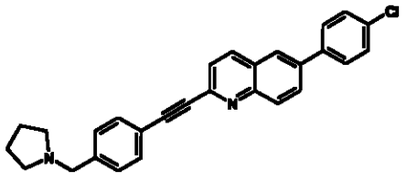
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M = 416,958)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 417/419

Valor R_f: 0,42 (Alox, Cic/EtOAc 1:1)

Ejemplo 17:

6–(4–cloro–fenil)–2–(4–pirrolidin–1–ilmetil–feniletinil)–quinolina



17a Cloruro del ácido (*E*)–3–etoxi–acrílico

En una solución de 14,99 ml (0,206 mol) de cloruro de tionilo en 300 ml tolueno se vierten por partes a temperatura ambiente 20 g (0,172 mol) de ácido (*E*)–3–etoxi–acrílico y se calienta durante 2 hs a 90°C. La mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad y el aceite remanente de color amarillo se sigue convirtiendo sin purificación.

17b (*E*)–*N*–(4–bromo–fenil)–3–etoxi–acrilamida

Se disuelven 26,63 g (0,155 mol) de 4–bromoanilina en 120 ml de piridina y se mezclan gota a gota a una temperatura que oscila entre 0°C y 5°C con 23,14 g (0,172 mol) de cloruro de ácido (*E*)–3–etoxi–acrílico y se agita durante una hora a 0°C. A continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita la mezcla de reacción durante 14 hs. La mezcla de reacción se mezcla con agua, se filtra el precipitado producido y se lava con agua. La sustancia sólida se seca a 65°C en la estufa de secado.

Rendimiento: 37,84 g (90,4 % del teórico)

$C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M = 270,12)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 270/272

Valor R_f: 0,7 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

17c 6–bromo–1*H*–quinolin–2–ona

Se colocan por partes 37,8 g (0,14 mol) de (*E*)–*N*–(4–bromo–fenil)–3–etoxi–acrilamida en 200 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 2 hs a temperatura ambiente. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua helada, se filtra

el precipitado y se lava con agua. La sustancia sólida se seca a 70° C en estufa de secado.

Rendimiento: 28,6 g (91,2 % del teórico)

C_9H_6BrNO (M = 224,05)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 224/226 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 224/226

Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, EtOAc)

17d 6–(4–cloro–fenil)–1*H*–quinolin–2–ona

Se mezcla una solución de 22,7 g (0,101 mol) de 6–bromo–1*H*–quinolin–2–ona en 380 ml de 1,4–dioxano y 380 ml de MeOH con 141,5 ml (0,283 ml) de solución de Na_2CO_3 2 M y se satura con argón. A continuación se agregan sucesivamente 3,735 g (3,23 mmol) de tetrakis–trifenil–fosfano–paladio y ácido 4–clorofenilborónico. La mezcla de reacción se calienta durante cuatro horas a 110°C y luego se concentra por evaporación hasta un volumen de 300 ml. Se agregan 1,2 L de agua y se filtra el precipitado. La sustancia sólida se seca a 55° C en la estufa de secado, se lava con éster diisopropílico y se seca nuevamente.

Rendimiento: 25,4 (89,5 % del teórico)

$C_{15}H_{10}ClNO$ (M = 255,70)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 256/258 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 256/258

Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, EtOAc/PE 3:1)

17e 2–bromo–6–(4–cloro–fenil)–quinolina

Se calientan 50 g (0,174 mol) de oxibromuro de fósforo a 65° C, se mezclan con 10 g (0,039 mol) de 6–(4–cloro–fenil)–1*H*–quinolin–2–ona y se calientan durante 3 hs a 110° C. La mezcla de reacción se vierte luego en agua helada y se alcaliniza con solución amoniacal. El precipitado se filtra y se seca a 60° C en la estufa de secado.

Rendimiento: 12,28 g (98,8 % del teórico)

$C_{15}H_9BrClN$ (M = 318,60)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 318/320/322 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 318/320/322

Valor R_f: 0,8 (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1)

17f 4–[6–(4–cloro–fenil)–quinolin–2–iletinil]–benzaldehído

En una atmósfera de nitrógeno se vierten en forma sucesiva en una solución de 85 mg (0,66 mmol) de 4–etinil–benzaldehído y 2,6 ml (18,67 mmol) de trietilamina en 5 ml de DMF absoluta y 10 ml de acetonitrilo 0,6 mg CuI, 9,3 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 318 mg

(1 mmol) de 2–bromo–6–(4–cloro–fenil)–quinolina. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas a temperatura ambiente y se concentra por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 290 mg (78,8 % del teórico)

$C_{24}H_{14}ClNO$ (M = 367,83)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 368/370 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 368/370

Valor R_f: 0,84 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

17g 6–(4–cloro–fenil)–2–(4–pirrolidin–1–ilmetil–feniletinil)–quinolina

A una solución de 290 mg (0,78 mmol) de 4–[6–(4–cloro–fenil)–quinolin–2–iletinil]–benzaldehído y 56 mg (0,78 mmol) de pirrolidina en 10 ml de THF se agregan por partes a temperatura ambiente 3 mg de ácido p–toluensulfónico y 100 µl de ácido acético glacial y se agita durante 30 minutos. Luego se agregan por partes 334 mg (1,57 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y la mezcla de reacción se agita durante 14 hs. Se adicionan algunas gotas de agua a la mezcla de reacción y se agita durante 15 minutos. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con K_2CO_3 y se filtra. El filtrado se concentra por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 150 mg (45 % del teórico)

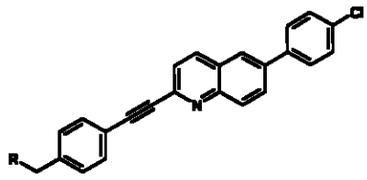
Punto de fusión: 170–193°C

$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M = 422,96)

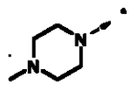
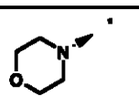
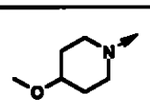
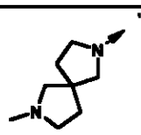
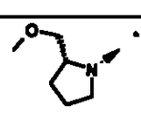
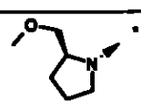
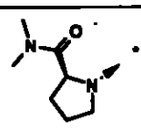
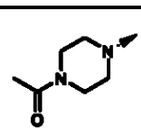
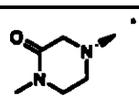
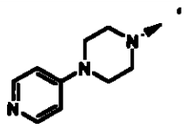
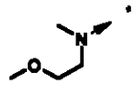
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 423/425 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 423/425

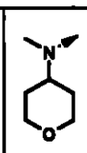
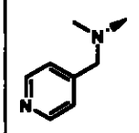
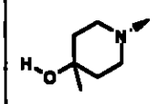
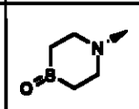
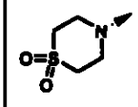
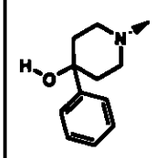
Valor R_f: 0,49 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Análogamente al Ejemplo 17g se preparan los siguientes compuestos con 17f como educto:



Ejemplo	R	Fórmula bruta	Espectro de masa	Pf [°C]	Valor R_f

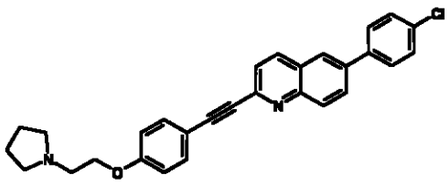
17.1		$C_{29}H_{28}ClN_3$	452/54 $[M+H]^+$	176–182	0,33
17.2		$C_{28}H_{22}ClN_2O$	439/41 $[M+H]^+$	170–174	0,45
17.3		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	159–165	0,52
17.4		$C_{32}H_{30}ClN_3$	492/94 $[M+H]^+$	140–148	0,21
17.5		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	139–147	0,61
17.6		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	143–173	0,61
17.7		$C_{31}H_{28}ClN_3O$	494/96 $[M+H]^+$	142–145	0,31
17.8		$C_{30}H_{26}ClN_3O$	480/82 $[M+H]^+$	165–170	0,30
17.9		$C_{29}H_{24}ClN_3O$	466/68 $[M+H]^+$	152–157	0,45
17.10		$C_{33}H_{27}ClN_4$	515/17 $[M+H]^+$	214–219	0,47
17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 $[M+H]^+$	153	0,38

17.12		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	130–136	0,32
17.13		$C_{31}H_{24}ClN_3$	474/476 $[M+H]^+$	140–149	0,43
17.14		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	190–192	0,30
17.15		$C_{28}H_{23}ClN_2OS$	471/73 $[M+H]^+$	170–174	0,38
17.16		$C_{28}H_{23}ClN_2O_2S$	487/89 $[M+H]^+$	216–220	0,61
17.17		$C_{36}H_{29}ClN_2O$	529/31 $[M+H]^+$	208–219	0,34

Los valores R_f indicados se obtienen en gel de sílice con DCM/MeOH/NH_3 90:10:1 como fase móvil.

Ejemplo 18:

6–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–quinolina



18a 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Se agita una mezcla de reacción de 44 g (0,2 mol) de 4–yodofenol, 34 g (0,2 mol) de clorhidrato de 1–(2–cloro–etil)–pirrolidina, 110,56 g (0,8 mol) de K_2CO_3 y 800 ml de DMF durante 48 hs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se recoge en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se extrae con solución saturada de NaCl y se seca sobre

Na_2SO_4. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 85:15:1,5).

Rendimiento: 34,8 g (54,9 % del teórico)

$C_{12}H_{16}INO$ (M = 317,17)

Valor R_f: 0,49 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

18b 1–[2–(4–trimetilsilaniletinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

En una atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo se agita una mezcla de reacción de 1,5 g (4,72 mmol) de 1–[2–(4–yodo–fenoxi)–etil]–pirrolidina, 0,735 ml (5,2 mmol) de etinil–trimetil–silano, 15 ml de piperidina, 115,5 mg (0,1 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio y 19 mg (0,1 mmol) de CuI durante 1 h. Luego se concentra la mezcla de reacción por evaporación, el residuo se recoge en 20 ml de agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 1,244 g (91,5 % del teórico)

$C_{17}H_{25}NOSi$ (M = 287,48)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 288 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 288

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

18c 1–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Se agita una mezcla de reacción de 1,22 g (4,24 mmol) de 1–[2–(4–trimetilsilaniletinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina, 1,47 g (4,67 mmol) de TBAF y 25 ml de THF durante 3 hs a temperatura ambiente. A continuación se concentra la mezcla de reacción por evaporación y el residuo se mezcla con 20 ml de solución saturada de NaCl y 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 0,91 g (100 % del teórico)

$C_{14}H_{17}NO$ (M = 215,29)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 216 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 216

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

18d 6–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–quinolina

En una solución de 142 mg (0,66 mmol) de 1–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina y 2,6 ml (18,67 mmol) de trietilamina en 5 ml de DMF absoluta y 10 ml de acetonitrilo se vierten en forma sucesiva en una atmósfera de nitrógeno 0,6 mg de CuI, 9,3 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 318 mg (1 mmol) de 2–bromo–6–(4–cloro–fenil)–quinolina. La mezcla de reacción se agita durante 14 hs a temperatura ambiente y se concentra

por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 148 mg (32,7 % del teórico)

Punto de fusión: 176–185°C

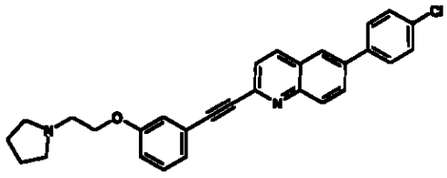
$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M = 452,98)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 453/455 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 453/455

Valor R_f: 0,71 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

Ejemplo 19:

6–(4–cloro–fenil)–2–[3–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–quinolina



19a 1–[2–(3–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18a a partir de clorhidrato de 1–(2–cloro–etil)–pirrolidina y 3–etinil–fenol.

Rendimiento: 1,44 g (79 % del teórico)

$C_{14}H_{17}NO$ (M = 215,29)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 216 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 216

Valor R_f: 0,37 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

19b 6–(4–cloro–fenil)–2–[3–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–quinolina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18d a partir de 1–[2–(3–etinil–fenoxi)–etil]–pirrolidina y 2–bromo–6–(4–cloro–fenil)–quinolina.

Rendimiento: 135 mg (29,8 % del teórico)

Punto de fusión: 114–117°C

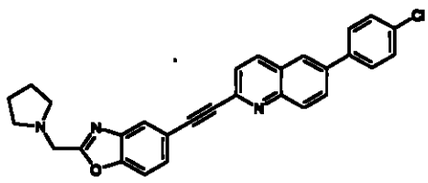
$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M = 452,98)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 453/455 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 453/455

Valor R_f: 0,61 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

Ejemplo 20:

6–(4–cloro–fenil)–2–(2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol–5–iletinil)–quinolina



20a 5–bromo–2–clorometil–benzoxazol

A una solución de 2,5 g (13,29 mmol) de 2–amino–4–bromofenol en 20 ml de etanol se agregan gota a gota a temperatura ambiente 1,79 ml (13,3 mmol) de 2–cloro–1,1,1–trimetoxi–etano y se agita durante 48 hs. A continuación se agregan 0,4 ml de 2–cloro–1,1,1–trimetoxi–etano y se agita durante 20 hs. La mezcla de reacción se concentra por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/etanol 80:1).

Rendimiento: 2 g (60,9 % del teórico)

$C_8H_5BrClNO$ (M = 246,49)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 246/248/250 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 246/248/250

Valor R_f: 0,95 (gel de sílice, DCM/etanol 20:1)

20b 5–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol

Se mezcla una solución de 2 g (8,11 mmol) de 5–bromo–2–clorometil–benzoxazol en 30 ml de DMF con 2,24 g (16,22 mmol) de K_2CO_3 y 0,9 ml (10,78 mmol) de pirrolidina y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra el desecante y el filtrado se concentra por evaporación.

Rendimiento: 2,2 g (96,4 % del teórico)

$C_{12}H_{13}BrN_2O$ (M = 281,15)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 281/283 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 281/283

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, DCM/etanol 50:1)

20c 5–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol

Se colocan en forma sucesiva en un matraz 71 mg (0,36 mmol) de CuI, 1 g (3,55 mmol) de 5–bromo–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol y 1,07 g (7,15 mmol) de NaI en una atmósfera de argón. A continuación se agregan 0,08 ml (0,73 mmol) de N,N'–dimetiletilendiamina y 3,5 ml de 1,4–dioxano y la mezcla de reacción se calienta durante 14 hs hasta reflujo. Luego se mezcla la mezcla de reacción a temperatura ambiente con 20 ml de solución amoniacal concentrada, se diluye con 100 ml de agua

y se extrae con DCM. La fase orgánica se extrae tres veces con agua y se seca sobre Na_2SO_4.

Rendimiento: 1 g (72,8 % del teórico)

$C_{12}H_{13}IN_2O$ (M = 328,15)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 329 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 329

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

20d 2–pirrolidin–1–ilmetil–5–trimetilsilaniletinil–benzoxazol

Preparado de manera análoga al Ejemplo 18b a partir de 5–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol y etinil–trimetil–silano.

Rendimiento: 0,5 g (91,6 % del teórico)

$C_{17}H_{22}N_2OSi$ (M = 298,46)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 299 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 299

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

20e 5–etinil–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol

Preparado de manera análoga al Ejemplo 18c a partir de 2–pirrolidin–1–ilmetil–5–trimetilsilaniletinil–benzoxazol.

Rendimiento: 0,265 g (69,9 % del teórico)

$C_{14}H_{14}N_2O$ (M = 226,28)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 227 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 227

Valor R_f: 0,79 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

20f 6–(4–cloro–fenil)–2–(2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol–5–iletinil)–quinolina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18d a partir de 5–etinil–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol y 2–bromo–6–(4–cloro–fenil)–quinolina.

Rendimiento: 90 mg (13,9 % del teórico)

Punto de fusión: 151–153°C

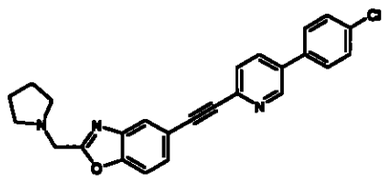
$C_{29}H_{22}ClN_3O$ (M = 463,97)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 464/466 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 464/466

Valor R_f: 0,53 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 21:

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol



Se agita una mezcla de reacción de 260 mg (0,792 mmol) de 5–yodo–2–pirrolidin–1–ilmetil–benzoxazol, 171 mg (0,8 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–etinil–piridina, 23 mg (0,02 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 3,8 mg (0,02 mmol) de CuI y 350 mg (1,075 mmol) de Cs_2CO_3 en 10 ml de THF durante 14 hs en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. A continuación se concentra la mezcla de reacción por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 80:1).

Rendimiento: 140 mg (42,7 % del teórico)

Punto de fusión: 145°C

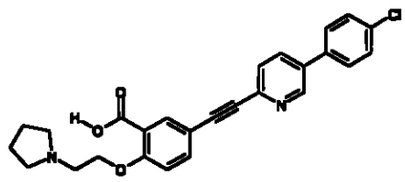
$C_{25}H_{20}ClN_3O$ (M = 413,91)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 414/416 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 414/416

Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, DCM/MeOH 50:1)

Ejemplo 22

Ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico



En una solución de 369 mg (0,8 mmol) de éster metílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico (Ejemplo 3.4) en 20 ml de MeOH se vierten 1,6 ml de NaOH acuoso 1 M y la mezcla de reacción se calienta durante 3 hs a 70°C. Se mezcla con 1,6 ml de HCl 1 M, se concentra por evaporación al vacío y se coevapora el residuo dos veces con 20 ml de MeOH por vez. El residuo se tritura al calor con EtOH y se recoge.

Rendimiento: 340 mg (95,1 % del teórico)

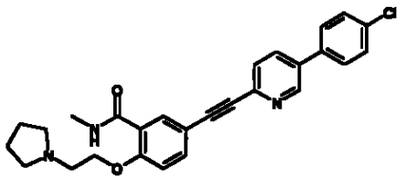
$C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (M = 446,938)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 447/449 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 447/449

Tiempo de retención HPLC: 7,0 min (método A)

Ejemplo 22.1

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–*N*–metil–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzamida



A una solución de 112 mg (0,25 mmol) de ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico (Ejemplo 22) en 5 ml de DMF se agregan 80 mg (0,25 mmol) de TBTU y 69 µL de trietilamina y la mezcla de reacción se agita durante 2 hs a temperatura ambiente. A continuación, se agregan 31 mg (1,0 mmol) de metilamina y se agita otras 2 hs más a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución diluida de Na_2CO_3, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM luego DCM/MeOH/NH_3 7:3:0,3).

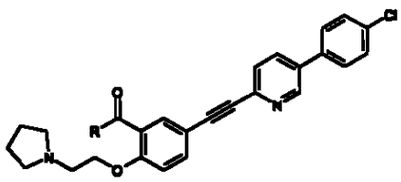
Rendimiento: 45 mg (39,1 % del teórico)

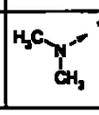
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M = 459,980)

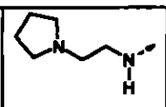
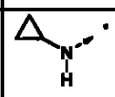
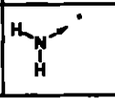
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462

Tiempo de retención HPLC: 6,8 min (método A)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 22.1, aplicando para el Ejemplo 22.5 carbonato de amonio como fuente de amoníaco:

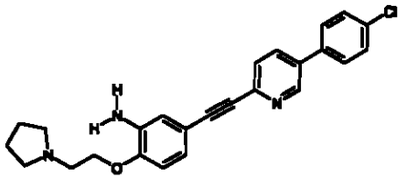


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula bruta	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
22.2		42,2	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 $[M+H]^+$	6,95 (A)

22.3		9,3	$C_{32}H_{35}ClN_4O_2$	543/545 $[M+H]^+$	5,30 (A)
22.4		6,9	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	486/488 $[M+H]^+$	7,07 (A)
22.5		4,0	$C_{28}H_{24}ClN_3O_2$	446/448 $[M+H]^+$	6,10 (A)

Ejemplo 23

5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenilamina



En una solución de 100 mg (0,22 mmol) de 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–nitro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina (Ejemplo 3.13) en 10 ml de EtOAc se vierten 200 mg (2,5 mmol) de $NaHCO_3$ y 300 mg (1,1 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) y la mezcla de reacción se calienta durante 2 hs a reflujo. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 200 mg (2,5 mmol) de $NaHCO_3$, 300 mg (1,1 mmol) de cloruro de estaño (II) dihidrato y 1 ml de MeOH y se calienta durante 2 hs a reflujo. Después de enfriar, se mezcla con 4 g de gel de sílice, los solventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,2).

Rendimiento: 85 mg (39,1 % del teórico)

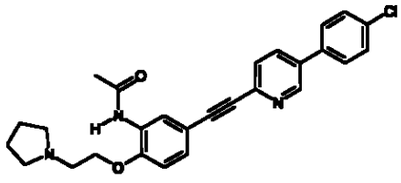
$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M = 417,943)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 418/420 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 418/420

Tiempo de retención HPLC: 7,1 min (método A)

Ejemplo 23.1

N–[5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenil]–acetamida



A una solución de 35 mg (84 µmol) 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenilamina en 2 ml de DCM se agregan 16 µl (170 µmol) de acetanhídrido y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH_3 7:3:0,3) sin posterior elaboración.

Rendimiento: 10 mg (26,0 % del teórico)

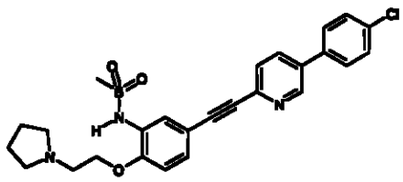
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M = 459,980)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 23.2

N–[5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenil]–metansulfonamida



En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenilamina y 161 µl (2 mmol) de piridina en 10 ml de DCM 39 µl (0,5 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la mezcla de reacción se agita durante 2 hs a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 160 µl de piridina y 39 µl de cloruro de metansulfonilo y se seca durante toda la noche. Se mezcla con solución de Na_2CO_3 al 10%, se separa la fase orgánica y se elimina el solvente al vacío. El residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 15 mg (13,0 % del teórico)

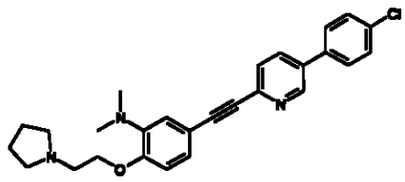
$C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$ (M = 496,032)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 496/498 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 496/498

Tiempo de retención HPLC: 6,8 min (método A)

Ejemplo 23.3

[5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenil]–dimetil–amina



En una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina en 5 ml de acetonitrilo se vierten 180 µl (2,4 mmol) de solución de formalina (37% en agua), 63 mg (1,0 mmol) de $NaBH_3CN$ y 57 µl (1,0 mmol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se acidifica con HCl al 12%, se agita vigorosamente durante una hora, se mezcla con solución saturada de Na_2CO_3 hasta la reacción alcalina y se extrae hasta agotar con DCM. Tras eliminar el solvente, el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 9 mg (8,4 % del teórico)

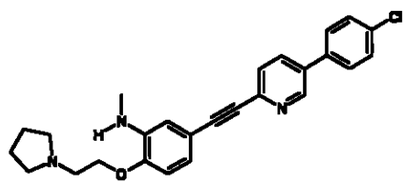
$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M = 445,997)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448

Tiempo de retención HPLC: 6,7 min (método A)

Ejemplo 23.4

[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil-amina



En una atmósfera de nitrógeno se vierten en una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina en 2 ml de DMF 178 µl (1,35 mmol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida, la mezcla de reacción se agita durante 5 hs a 60°C y se enfría durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se realiza la adición de 32 mg (0,85 mmol) de $NaBH_4$ y se calienta nuevamente a 60°C durante 1 h. Para finalizar la reacción, se agregan otra vez 32 mg de $NaBH_4$ y se calienta durante 4 hs más a 60°C. Tras enfriar, se mezcla con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el desecante y el solvente, el residuo se purifica por HPLC.

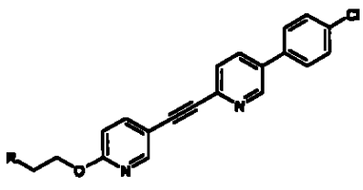
Rendimiento: 0,5 mg (0,5 % del teórico)

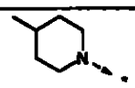
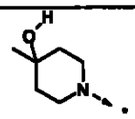
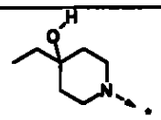
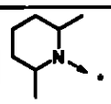
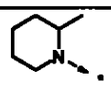
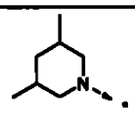
$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M = 431,970)

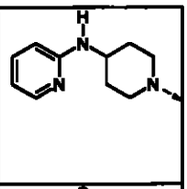
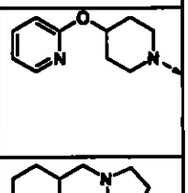
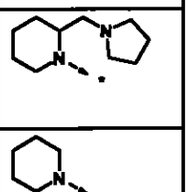
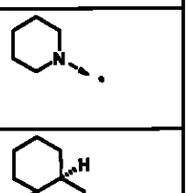
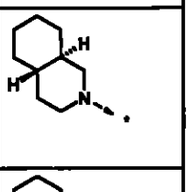
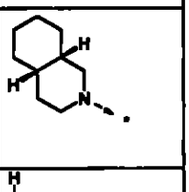
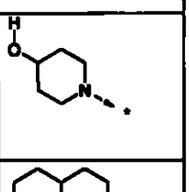
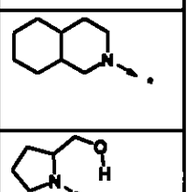
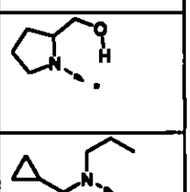
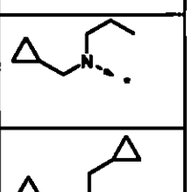
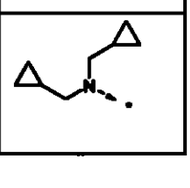
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 432/434 Experimental: pico molecular $(M+H)^+$: 432/434

Tiempo de retención HPLC: 7,5 min (método A)

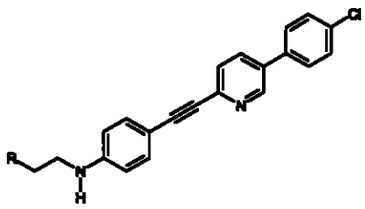
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

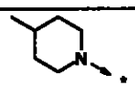
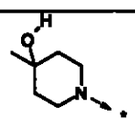
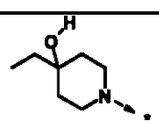
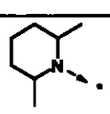
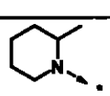
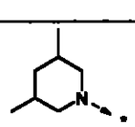
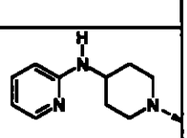


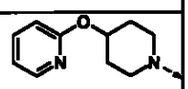
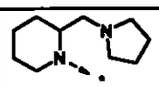
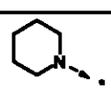
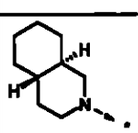
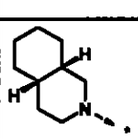
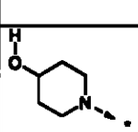
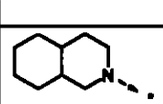
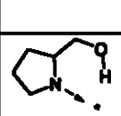
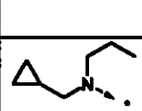
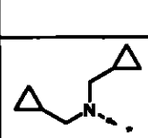
Ejemplo	R
24.1	
24.2	
24.3	
24.4	
24.5	
24.6	

24.7	
24.8	
24.9	
24.10	
24.11	
24.12	
24.13	
24.14	
24.15	
24.16	
24.17	

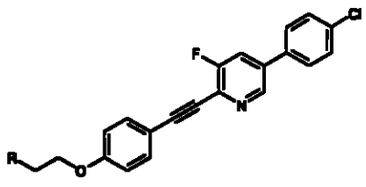
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

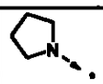
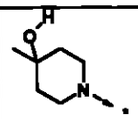
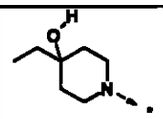
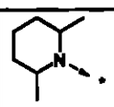
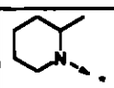
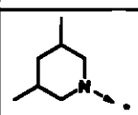
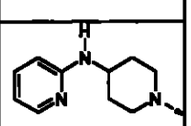
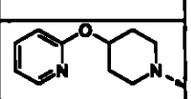


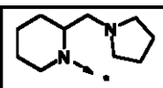
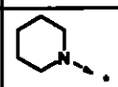
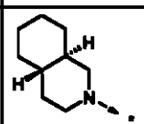
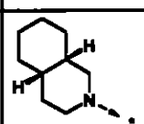
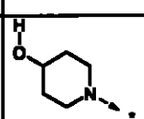
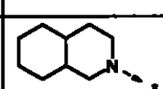
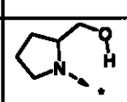
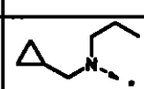
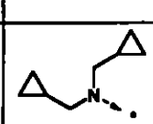
Ejemplo	R
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	
25.7	

25.8	
25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	
25.16	
25.17	

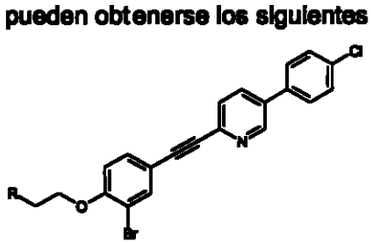
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

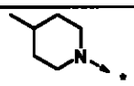
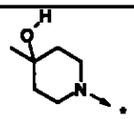
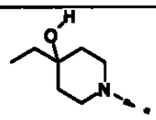
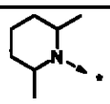
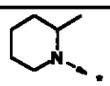
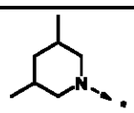
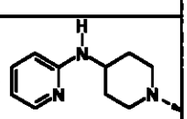
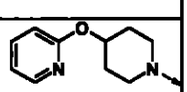
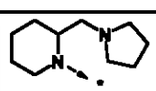
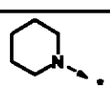


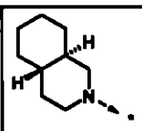
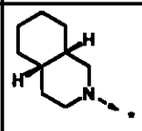
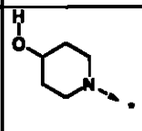
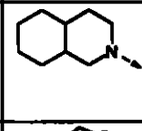
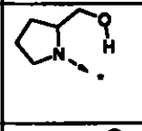
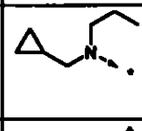
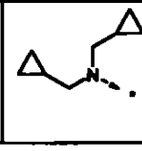
Ejemplo	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	

26.9	
26.10	
26.11	
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

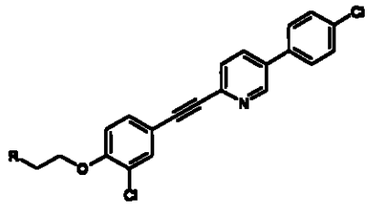
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	
27.9	
27.10	

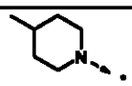
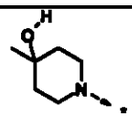
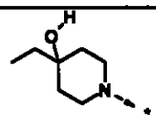
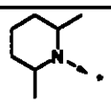
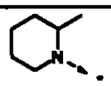
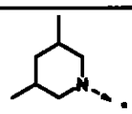
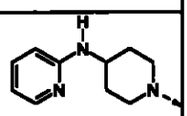
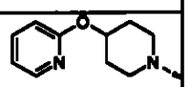
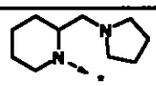
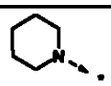
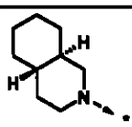
27.11	
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	
27.16	
27.17	

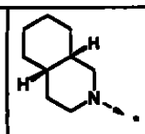
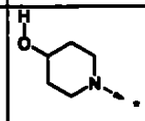
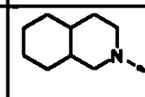
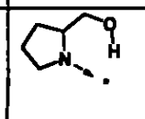
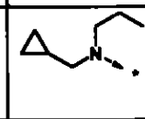
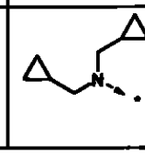
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



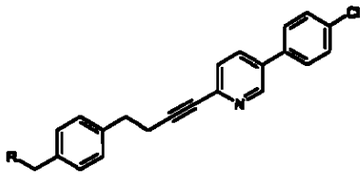
5

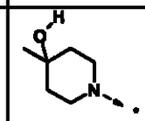
Ejemplo	R

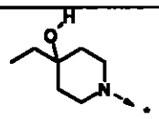
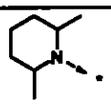
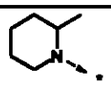
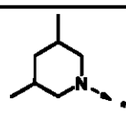
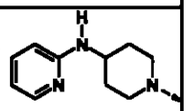
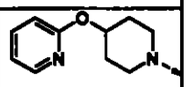
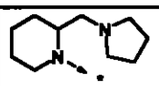
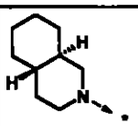
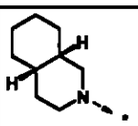
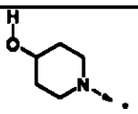
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	
28.9	
28.10	
28.11	

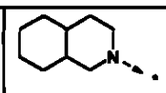
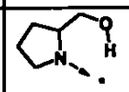
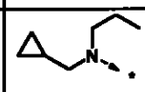
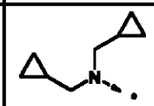
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	
28.17	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

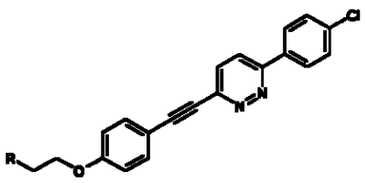


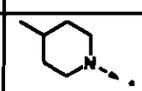
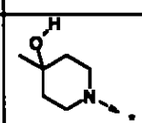
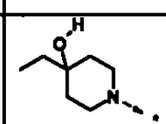
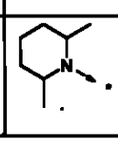
Ejemplo	R
29.1	

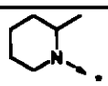
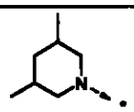
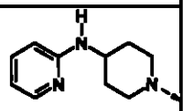
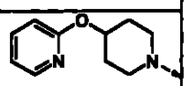
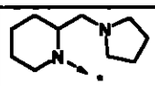
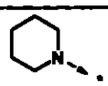
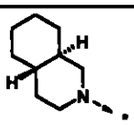
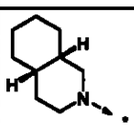
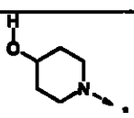
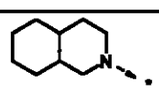
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	
29.9	
29.10	
29.11	

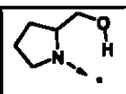
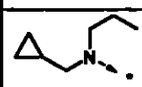
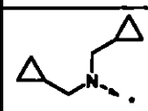
28.12	
29.13	
29.14	
29.15	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

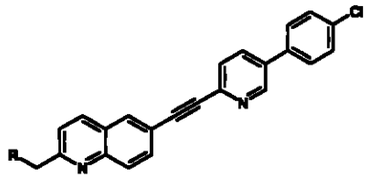


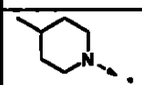
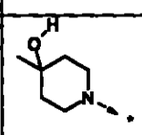
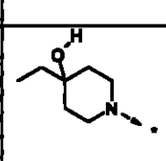
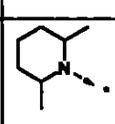
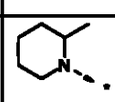
Ejemplo	R
30.1	
30.2	
30.3	
30.4	

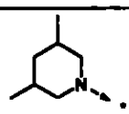
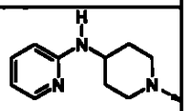
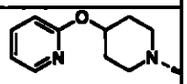
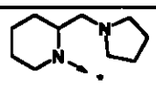
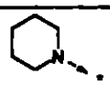
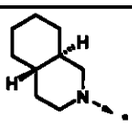
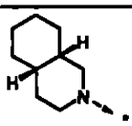
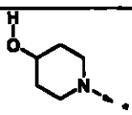
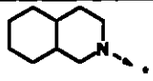
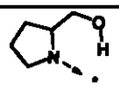
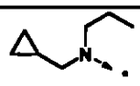
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	
30.9	
30.10	
30.11	
30.12	
30.13	
30.14	

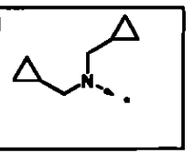
30.15	
30.16	
30.17	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



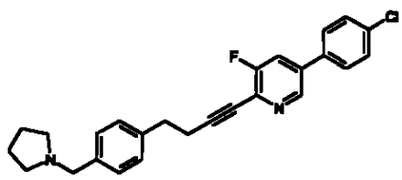
Ejemplo	R
31.1	
31.2	
31.3	
31.4	
31.5	

31.6	
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	
31.11	
31.12	
31.13	
31.14	
31.15	
31.16	

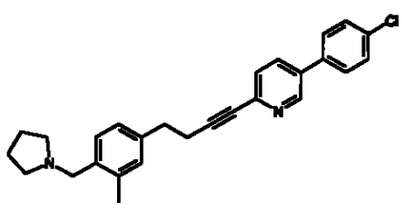
31.17	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los compuestos de los ejemplos 32 a 32.12:

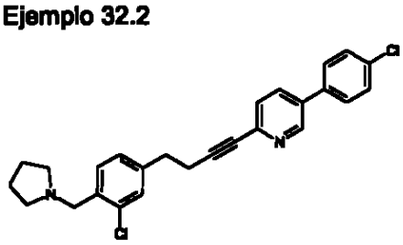
Ejemplo 32



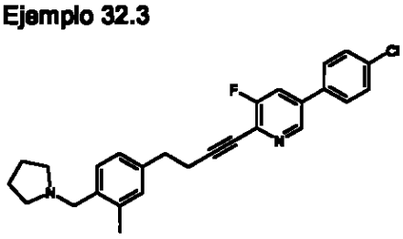
Ejemplo 32.1



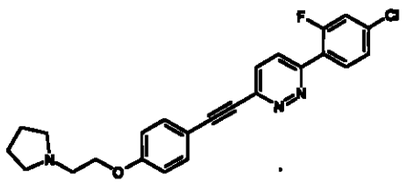
Ejemplo 32.2



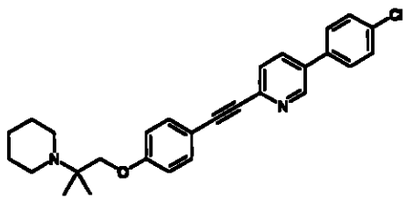
Ejemplo 32.3



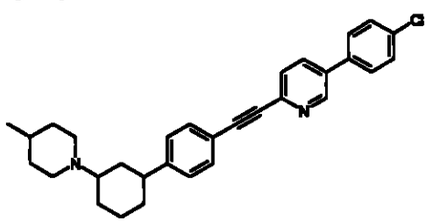
Ejemplo 32.4



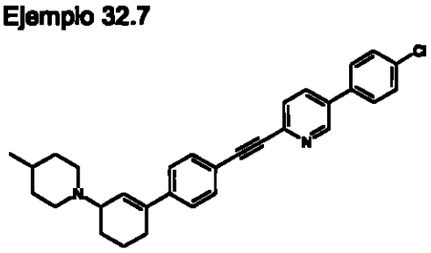
Ejemplo 32.5



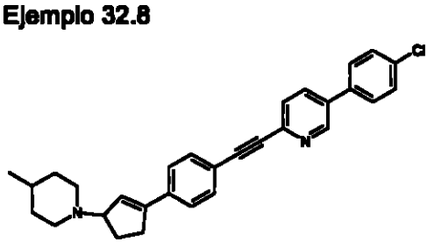
Ejemplo 32.6



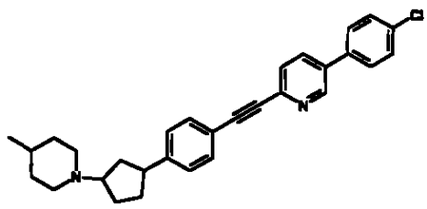
Ejemplo 32.7



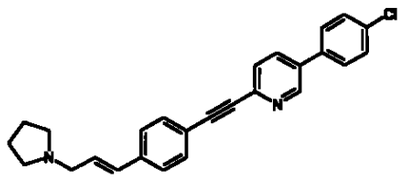
Ejemplo 32.8



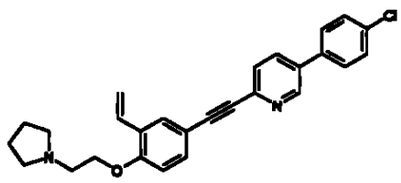
Ejemplo 32.9



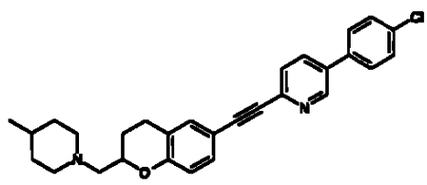
Ejemplo 32.10



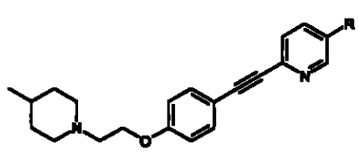
Ejemplo 32.11



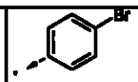
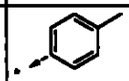
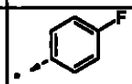
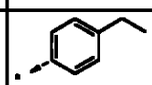
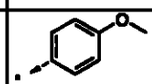
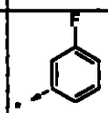
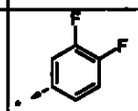
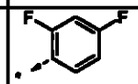
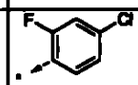
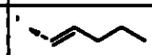
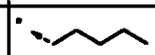
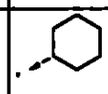
Ejemplo 32.12



Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R

33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	
33.11	
33.12	
33.13	

33.14	

A continuación se describen procedimientos de ensayo para determinar la actividad antagónica del receptor de la HCM. Más allá de ello, también se emplean otros procedimientos de ensayo conocidos por el especialista, por ejemplo, acerca de la inhibición de la producción de AMPc mediada por el receptor de la HCM, tal como se describe por Hoogduijn M et al. en "Melanin–concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res. Commun. 296 (2002) 698–701, así como sobre la medición biosensorial de la unión de la HCM con el receptor de HCM en presencia de sustancias antagónicas por resonancia de plasmones, tal como describe Karlsson OP y Lofas S. en "Flow–mediated On–Surface Reconstitution of G–Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132–138. Se encuentran contenidos otros métodos de ensayo de la actividad antagónica del receptor de la HCM en las citas bibliográficas y los documentos de patentes mencionados al comienzo, cuya descripción de los métodos de ensayo se adopta en la presente solicitud.

Ensayo de unión a receptor de HCM–1

Método: unión de HCM a células transfectadas hHCM–1R

Especie: humana

Célula de ensayo: Células CHO/Galpha16 transfectadas de modo estable con hHCM–1R

Resultados: Valores de IC_{50}

Se resuspenden membranas de células CHO/Galpha16 transfectadas de modo estable con hHCM–1R humano por medio de una jeringa (aguja 0,6 x 25 mm) y se diluye en buffer de ensayo (HEPES 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 2 mM, pH 7,00; 0,1% de albúmina de suero bovino (sin proteasa), 0,021% de bacitracina, 1 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina y 1 µM en fosforamidona) a una concentración de 5 a 15 µg/ml.

Se incuban 200 microlitros de esta fracción de membrana (contiene 1 a 3 µg de proteína) durante 60 minutos a temperatura ambiente con 100 pM de hormona concentradora de ^{125}I–tirosilmelanina (^{125}I–HCM que puede obtenerse comercialmente en NEN) y concentraciones variables del compuesto de ensayo en un volumen final de 250 microlitros. Luego de la incubación se filtra la reacción, utilizando un recolector

celular a través de un filtro de fibra de vidrio tratado con 0,5% de PEI (GF/B, Unifilter Packard). La radioactividad retenida en el filtro unido a la membrana se determina luego de agregar la sustancia de centelleo (Packard Microscint 20) en un equipo de medición (TopCount de Packard).

La unión no específica se define como la radioactividad unida en presencia de 1 micromol de HCM durante el período de incubación.

El análisis de la curva de concentración–unión se realiza tomando un sitio de unión al receptor.

Estándar:

HCM no marcada compite con ^{125}I–HCM marcada por la unión a receptor con un valor de IC_{50} de entre 0,06 y 0,15 nM.

El valor de KD del radioligando es de 0,156 nM.

<u>Ensayo de movilización de Ca^{2+} acoplado al receptor HCM–1</u>

Método:	Ensayo de movilización del calcio con HCM humana (FLIPR^{384})
Especie:	Humana
Células de ensayo:	Células CHO/Galpha 16 transfectadas de modo estable con hHCM–R^1
Resultados:	1ra. Medición: % de estimulación de la referencia (HCM 10^{-9}M)
	2da. Medición: valor de pKB

Reactivos:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	Buffer HEPES (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F–127	(Molecular Probes)
	Fluo–4	(Molecular Probes)
	Probenecida	(Sigma)
	HCM	(Bachem)
	Albúmina de suero bovino (libre de proteasa)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	F12 de Ham	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L–glutamina	(GIBCO)
	Higromicina B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocina	(Invitrogen)

Se cultivan células clonales CHO/Galpha16 hHCM–R[1] en medio de cultivo celular F12 de Ham (con L–glutamina; BioWhittaker; Cat. Nº: BE12–615F). Éste contiene por cada 500 ml 10% de FCS, 1% de PENStrep, 5 ml de L–glutamina (solución de reserva 200 mM), 3 ml de higromicina B (50 mg/ml en PBS) y 1,25 ml de zeocina (de solución de reserva de 100 µg/ml). Un día antes del experimento se colocan las células en una placa de microtitulación de 384 cavidades (con paredes negras con fondo transparente, fabricante: Costar) con una densidad de 2500 células por cavidad y se cultivan en el medio descrito con anterioridad durante toda la noche a 37°C, 5% de CO_2 y 95% de humedad relativa ambiente. El día del experimento se incuban las células con medio de cultivo celular, al que se le habían agregado 2 mM de Fluo–4 y 4,6 mM de probenicida, a 37°C durante 45 minutos. Tras cargar con colorante fluorescente, las células se lavan cuatro veces con solución buffer de Hanks (1 x HBSS, 20 mM de HEPES), que está mezclada con 0,07% de probenicida. Las sustancias de ensayo se diluyen en la solución buffer de Hanks, mezcladas con 2,5% de DMSO. La fluorescencia de fondo de las células no estimuladas se mide en presencia de la sustancia en la placa de microtitulación de 384 cavidades durante cinco minutos luego de la última etapa de lavado en el equipo FLIPR^{384} (dispositivos moleculares; longitud de onda de estimulación: 488 nm; longitud de onda de emisión: paso de banda 510 a 570 nm). Para la estimulación celular se diluye la HCM en buffer de Hanks con 0,1% de BSA, se pipetea durante 35 minutos luego de la última etapa de lavado en una placa de cultivo celular de 384 cavidades y luego se mide la fluorescencia estimulada con HCM en el equipo FLIPR^{384}.

Análisis de datos:

1ra. Medición: la movilización celular de Ca^{2+} se mide como pico de la fluorescencia relativa menos el fondo y se expresa como porcentaje de la señal máxima de referencia (HCM 10^{-6}M). Esta medición sirve para la identificación de un posible efecto agonista de una sustancia de ensayo.

2da. Medición: la movilización celular de Ca^{2+} se mide como pico de la fluorescencia relativa menos el fondo y se expresa como porcentaje de la señal máxima de referencia (HCM 10^{-6}M, la señal se normaliza en 100%). Los valores de EC_{50} de la curva dosis–acción de HCM con y sin sustancia de ensayo (concentración definida) se calculan gráficamente por medio del programa de curvas GraphPad Prism 2.01. Los antagonistas de HCM provocan un desplazamiento hacia la derecha de la curva de estimulación de HCM en el gráfico confeccionado.

La inhibición se expresa con el valor pKB: pKB = $\log(EC_{50(\text{sustancia de ensayo})+HC_M}/EC_{50(HC_M)} - 1) - \log c_{(\text{sustancia de ensayo})}$

Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, muestran en los ensayos mencionados un efecto antagónico del receptor de HCM. Utilizando el ensayo de unión con el receptor HCM–1 descrito con anterioridad, se obtiene una actividad antagónica en un rango de dosis de aproximadamente 10^{-10} a 10^{-5} M, especialmente de 10^{-9} a 10^{-6} M.

Se determinaron los siguientes valores de IC_{50} por medio del ensayo de unión al receptor HCM–1 descrito con anterioridad:

Compuesto de acuerdo con el Nº de ejemplo	Nombre de la sustancia	Valor de IC_{50}
1.8	5–(4–bromo–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina	8 nM
1.3	(2–{4–[5–(3,4–difluoro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–dietil–amina	74 nM

A continuación se describen ejemplos de las formas farmacéuticas, donde la indicación "ingrediente activo" implica uno o varios compuestos de la invención, incluyendo sus sales. En el caso de una de las combinaciones descritas con una o varias sustancias activas, el término "ingrediente activo" también incluye otras sustancias activas.

Ejemplo A

Cápsulas para inhalación de polvos con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 cápsula para inhalación de polvos contiene:

Ingrediente activo	1,0 mg
Lactosa	20,0 mg
Cápsulas de gelatina dura	50,0 mg
	71,0 mg

Procedimiento de preparación:

El ingrediente activo se tritura al tamaño de grano necesario para inhalar. El ingrediente activo triturado se mezcla en forma homogénea con la lactosa. La mezcla se trasvasa a cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B

Solución de inhalación para Respimat® con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 disparo contiene:

Ingrediente activo	1,0 mg
Cloruro de benzalconio	0,002 mg
Edetato disódico	0,0075 mg
Agua purificada c.s.p.	15,0 µl

Procedimiento de preparación:

El ingrediente activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en agua y se trasvasan a cartuchos de Respimat®.

Ejemplo C

Solución de inhalación para nebulizador con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 frasco–ampolla contiene:

Ingrediente activo	0,1 g
Cloruro de sodio	0,18 g
Cloruro de benzalconio	0,002 g
agua purificada c.s.p.	20,0 ml

Procedimiento de preparación:

Se disuelven el ingrediente activo, el cloruro de sodio y el cloruro de benzalconio en agua.

Ejemplo D

Aerosol dosificado con gas propelente con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 disparo contiene:

Ingrediente activo	1,0 mg
Lecitina	0,1 %
Gas propelente c.s.p.	50,0 µl

Procedimiento de preparación:

El ingrediente activo micronizado se suspende en la mezcla de lecitina y gas propelente de manera homogénea. La suspensión se trasvasa a un recipiente a presión con válvula dosificadora.

Ejemplo E

Spray nasal con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

Ingrediente activo	1,0 mg
Cloruro de sodio	0,9 mg
Cloruro de benzalconio	0,025 mg
Edetato disódico	0,05 mg
Agua purificada c.s.p.	0,1 ml

Procedimiento de preparación:

El ingrediente activo y los excipientes se disuelven en agua y se trasvasan a un recipiente correspondiente.

Ejemplo F

Solución inyectable con 5 mg de sustancia activa por 5 ml

Composición:

Sustancia activa	5 mg
Glucosa	250 mg
Albúmina de suero humano	10 mg
Glucofurol	250 mg
Agua para inyección c.s.p.	5 ml

Preparación:

Disolver glucofurol y glucosa en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de preparación; trasvasar a ampollas bajo atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo G

Solución inyectable con 100 mg de sustancia activa por 20 ml

Composición:

Sustancia activa	100 mg
Fosfato diácido monopotásico = KH_2PO_4	12 mg
Fosfato ácido disódico = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
Cloruro de sodio	180 mg
Albúmina de suero humano	50 mg
Polisorbato 80	20 mg

Agua para inyección c.s.p. 20 ml

Preparación:

Disolver polisorbato 80, cloruro de sodio, fosfato diácido monopotásico y fosfato ácido disódico en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de aplicación; trasvasar a ampollas.

Ejemplo H

Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	10 mg
Manitol	300 mg
Albúmina de suero humano	20 mg

Preparación:

Disolver manitol en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de aplicación; trasvasar a frascos–ampolla; liofilizar.

Solventes para el liofilizado:

Polisorbato 80 = Tween 80	20 mg
Manitol	200 mg
Agua para inyección c.s.p.	10 ml

Preparación:

Disolver polisorbato 80 y manitol en agua para inyección (API); trasvasar a ampollas.

Ejemplo I

Comprimidos con 20 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	20 mg
Lactosa	120 mg
Almidón de maíz	40 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Povidona K 25	18 mg

Preparación:

Mezclar de manera homogénea sustancia activa, lactosa y almidón de maíz; granular con una solución acuosa de povidona; mezclar con estearato de magnesio; comprimir en una prensa para comprimidos; peso de los comprimidos: 200 mg.

Ejemplo J

Cápsulas con 20 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	20 mg
Almidón de maíz	80 mg
Ácido silícico coloidal	5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg

Preparación:

Mezclar de manera homogénea sustancia activa, almidón de maíz y ácido silícico; mezclar con estearato de magnesio; trasvasar la mezcla en una máquina encapsuladora a cápsulas de gelatina dura de tamaño 3.

Ejemplo K

Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	50 mg
Grasa dura (Adeps solidus) c.s.p.	1700 mg

Preparación:

Fundir grasa dura a aproximadamente 38°C; dispersar de manera homogénea la sustancia activa triturada en la grasa dura fundida; tras enfriar a aproximadamente 35°C, verter en moldes previamente enfriados.

Ejemplo L

Solución inyectable con 10 mg de sustancia activa por 1 ml

Composición:

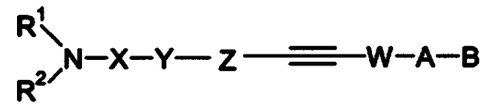
Sustancia activa	10 mg
Manitol	50 mg
Albúmina de suero humano	10 mg
Agua para inyección c.s.p.	1 ml

Preparación:

Disolver manitol en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de aplicación; trasvasar a ampollas bajo atmósfera de nitrógeno.

Reivindicacion s

1. Compuestos de alquino de fórmula general



I

en la cual

R^1, R^2 son, en forma independiente entre sí, H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con el radical R^{11}, donde un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado en la posición 3 ó 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros por –O–, –S– o $-NR^{13}-$, o un radical fenilo o piridinilo opcionalmente mono o polisustituido con el radical R^{12} y/o monosustituido con nitro, o

R^1 y R^2 forman un puente alquileno C_{2-8}, en el que

– uno o dos grupos $-CH_2-$ pueden estar reemplazados, en forma independiente entre sí, por –CH=N– o –CH=CH– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –SO, $-(SO_2)-$, $-C=N-R^{18}$, $-C=N-O-R^{18}$, –CO–, $-C(=CH_2)-$ o $-NR^{13}-$ de modo tal que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

donde en el puente alquileno definido con anterioridad pueden estar reemplazados uno o varios átomos de H por R^{14}, y

donde el puente alquileno definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo– o heterocíclicos iguales o diferentes de modo tal que la unión entre el puente alquileno y el grupo Cy se realiza

– a través de un enlace simple o doble,

– a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,

– a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados o

– a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,

X es un enlace simple o un puente alquileno C_{1-6}, en el que

– un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por –CH=CH– o –C≡C– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –(SO)–, $-(SO_2)-$, –CO– o $-NR^4-$ de modo tal que cada uno de dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico, donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2, incluyendo el átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y

donde dos átomos de C o un átomo de C y de N del puente alquileno pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileno C_{1-4} adicional, y

donde un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

W, Z son, en forma independiente entre sí, un enlace simple o un puente alquileno C_{1-4},

donde en el grupo W y/o Z un grupo $-CH_2-$ no adyacente con el grupo –C≡C– puede estar reemplazado por –O– o $-NR^5-$, y

donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

donde en el puente alquileno y/o en el puente alquileno adicional un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C en forma independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-8} iguales o diferentes, donde dos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico, e

Y tiene uno de los significados indicados para Cy,

donde R^1 puede estar unido con Y incluyendo el grupo X y el átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico condensado en Y, y/o

donde X puede estar unido con Y, formando un grupo carbo– o heterocíclico condensado en Y, y

A tiene uno de los significados indicados para Cy y

B tiene uno de los significados indicados para Cy o

es alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alquinilo C_{1-8}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquenilo C_{1-3} o cicloalquil C_{3-7}–alquinilo C_{1-3}, donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con halógeno y/o monosustituidos con hidroxi o ciano y/o grupos cíclicos pueden estar mono o polisustituidos con R^{20},

Cy es un grupo carbo– o heterocíclico seleccionado de uno de los siguientes significados:

– un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros,

– un grupo carbocíclico insaturado de 4 a 7 miembros,

– un grupo fenilo,

– un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o insaturado de 5 a 7 miembros con un átomo de N, O o S como heteroátomo,

– un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 7 miembros con dos o varios átomos de N o con uno o dos átomos de N y un átomo de O o de S como heteroátomos,

– un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre N, O y/o S,

donde los grupos de 4, 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad pueden estar unidos a través de dos átomos de C comunes adyacentes en forma condensada con un anillo fenilo o piridina, y

donde en los grupos de 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad uno o dos grupos $–CH_2–$ no adyacentes pueden estar reemplazados, en forma independiente entre sí, por un grupo –CO–, $–C(=CH_2)–$, –(SO)– o $–(SO_2)–$, y

donde los grupos saturados de 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad también pueden estar presentes como sistemas de anillos en puente con un puente imino, (alquil C_{1-4})–imino, metileno, (alquil C_{1-4})–metileno o di–(alquil C_{1-4})–metileno, y

donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso

de un grupo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro y/o uno o varios grupos NH con R^{21},

R^4, R^5 tienen, en forma independiente entre sí, uno de los significados indicados para R^{17},

R^{10} es hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3}, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}–amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, amino–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{1-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{1-3}, amino–alcoxi C_{2-3}, alquil C_{1-4}–amino–alcoxi C_{2-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alcoxi C_{2-3}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alcoxi C_{2-3}, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}–aminocarbonilo, di–(alquil C_{1-4})–aminocarbonilo o ciclo–alquilenimino C_{3-6}–carbonilo,

R^{11} es alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{15}–O–, R^{15}–O–CO–, R^{15}–CO–O–, $R^{16}R^{17}N$–, $R^{16}R^{18}N$–CO– o Cy–,

R^{12} tiene uno de los significados indicados para R^{20},

R^{13} tiene uno de los significados indicados para R^{17}, excepto carboxi,

R^{14} es halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{15}–O–, R^{15}–O–CO–, R^{15}–CO–, R^{15}–CO–O–, $R^{16}R^{17}N$–, $R^{16}R^{18}N$–CO–, R^{15}–O–alquilo C_{1-3}, R^{15}–O–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–O–CO–NH–, R^{15}–SO_2–NH–, R^{15}–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–CO–O–alquilo C_{1-3}, $R^{16}R^{17}N$–alquilo C_{1-3}, $R^{16}R^{18}N$–CO–alquilo C_{1-3} o Cy–alquilo C_{1-3},

R^{15} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, piridinilo o piridinil–alquilo C_{1-3},

R^{16} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7}, cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, ω–hidroxi–alquilo C_{2-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{2-3}, amino–alquilo C_{2-6}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{2-6}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-6} o ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{2-6},

R^{17} tiene uno de los significados indicados para R^{16} o es fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, piridinilo, dioxolan–2–ilo, –CHO, alquilcarbonilo C_{1-4}, carboxi, hidroxicarbonil–alquilo C_{1-3}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonil C_{1-4}–alquilo C_{1-3}, alquilcarbonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3}, N–(alquilcarbonil C_{1-4})–N–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-3}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3} o N–(alquilsulfonil C_{1-4})–N–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-3}

R^{18}, R^{19} son, en forma independiente entre sí, H o alquilo C_{1-6},

R^{20} es halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, hidroxi–alquilo C_{1-3}, R^{22}–alquilo C_{1-3} o uno de los significados indicados para R^{22},

R^{21} es alquilo C_{1-4}, ω–hidroxi–alquilo C_{2-6}, ω–alcoxi C_{1-4}–alquilo C_{2-6}, ω–alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{2-6}, ω–di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-6}, ω–ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{2-6}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–carbonilo, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-4}, fenilcarbonilo o fenil–C_{1-3}–alquil–carbonilo,

R^{22} es piridinilo, fenilo, fenil–alcoxi C_{1-3}, OHC–, HO–N=HC–, alcoxi C_{1-4}–N=HC–, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–aminocarbonilo, ciclo–alquil C_{3-6}–amino–carbonilo, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–carbonilo, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquil C_{2-4}–aminocarbonilo, alquil C_{1-4}–sulfonilo, alquil C_{1-4}–sulfinilo, alquil C_{1-4}–sulfonilamino, amino, alquilamino C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–amino, alquil C_{1-4}–carbonil–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, fenil–alquilamino C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–fenil–alquilamino C_{1-3}, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilo, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetilamino, hidroxi–alquilaminocarbonilo C_{2-3}, (4–morfolinil)carbonilo, (1–pirrolidinil)–carbonilo, (1–piperidinil)carbonilo, (hexahidro–1–azepinil)carbonilo, (4–metil–1–piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,

donde en los grupos y radicales mencionados con anterioridad, en especial en A, B, W, X, Y, Z, R^1 a R^5 y R^{10} a R^{22}, uno o varios átomos de C pueden estar adicionalmente mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar adicionalmente monosustituidos con Cl o Br y/o uno o varios anillo fenilo, en forma independiente entre sí, pueden tener adicionalmente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}–, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-3}, di–(alquil C_{1-3})–amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino–alquilo C_{1-3}, alquilamino C_{1-3}–alquilo C_{1-3} y di–(alquil C_{1-3})–amino–alquilo C_{1-3} y/o pueden estar monosustituidos con nitro, y

el átomo de H de un grupo carboxi existente o un átomo de H unido a un átomo de N puede estar reemplazado por un radical escindible *in vivo*,

sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

R^1, R^2 son, en forma independiente entre sí, H, un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con el radical R^{11} o un radical fenilo opcionalmente mono o polisustituido con el radical R^{12} y/o monosustituido con nitro, o

R^1 y R^2 forman un puente alquileno C_{2-6}, en el cual

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –CH=N– o –CH=CH– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2-$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –CO–, $-C(=CH_2)-$ o $-NR^{13}-$ de modo tal que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

donde en el puente alquileno definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14}, y

donde el puente alquileno definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo– o heterocíclicos iguales o diferentes de modo tal que la unión entre el puente alquileno y el grupo Cy se produce:

– a través de un enlace simple o doble,

– a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,

– a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados o

– a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,

X es un enlace simple o un puente alquileno C_{1-6}, en el que

– un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por –CH=CH– o –C≡C– y/o

– uno o dos grupos $-CH_2$, en forma independiente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –(SO)–, $-(SO_2)-$, –CO– o $-NR^4-$ de modo tal que dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X formando un grupo heterocíclico, y

donde dos átomos de C o un átomo de C y de N del puente alquileno pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileno C_{1-4} adicional, y

donde un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} iguales o diferentes, y

W, Z son, en forma independiente entre sí, un enlace simple o un puente alquileno C_{1-4},

donde en el grupo W y/o Z un grupo $-CH_2-$ no adyacente al grupo $-C\equiv C-$ puede estar reemplazado por –O– o $-NR^6-$, y

donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

donde en el puente alquileno y/o en el puente alquileno adicional un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6} iguales o diferentes, y

B tiene uno de los significados indicados para Cy o

es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquenilo C_{1-3} o cicloalquil C_{3-7}–alquinilo C_{1-3}, donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con flúor y grupos cíclicos pueden estar mono o polisustituidos con R^{20},

R^{10} es hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3}, amino, alquil C_{1-4}–amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, amino–alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{1-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{1-3}, amino–alcoxi C_{2-3}, alquil C_{1-4}–amino–alcoxi C_{2-3}, di–(alquil C_{1-4})–amino–C_{2-3}–alcoxi o ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alcoxi C_{2-3},

R^{13} tiene uno de los significados indicados para R^{17},

R^{14} es halógeno, alquilo C_{1-6}, R^{15}–O–, R^{15}–O–CO–, R^{15}–CO–, R^{15}–CO–O–, $R^{16}R^{17}N$–, $R^{16}R^{19}N$–CO–, R^{15}–O–alquilo C_{1-3}, R^{15}–O–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–CO–alquilo C_{1-3}, R^{15}–CO–O–alquilo C_{1-3}, $R^{16}R^{17}N$–alquilo C_{1-3}, $R^{16}R^{19}N$–CO–alquilo C_{1-3} o Cy–alquilo C_{1-3},

R^{16} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, fenilo o fenil–alquilo C_{1-3},

R^{17} tiene uno de los significados indicados para R^{16} o fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, alquilcarbonilo C_{1-4}, hidroxicarbonil–alquilo C_{1-3}, alquilcarbonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3}, N–(alquilcarbonil C_{1-4})–N–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-3}, alquilsulfonilo C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}–alquilo C_{2-3} o N–(alquilsulfonil C_{1-4})–N(–alquil C_{1-4})–amino–C_{2-3}–alquilo,

R^{20} es halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, hidroxi–alquilo C_{1-3}, R^{22}–alquilo C_{1-3} o uno de los significados indicados para R^{22},

R^{22} es fenilo, fenil–alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–aminocarbonilo, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–carbonilo, alquil C_{1-4}–sulfonilo, alquil C_{1-4}–sulfinilo, alquil C_{1-4}–sulfonilamino, amino, alquilamino C_{1-4}, di–(alquil C_{1-4})–amino, ciclo–alquilenimino C_{3-6}, fenil–alquilamino C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–fenil–alquilamino C_{1-3}, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilo, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetilamino, hidroxi–alquilaminocarbonilo C_{2-3}, (4–morfolinil)carbonilo, (1–pirrolidinil)carbonilo, (1–piperidinil)carbonilo, (hexahidro–1–azepinil)carbonilo, (4–metil–1–piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,

donde R^4, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19} y Cy presentan el significado indicado en la reivindicación 1.

3. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R^1, R^2 son, en forma independiente entre sí, H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, ω–hidroxi–alquilo C_{2-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-4}–carbonil–alquilo C_{1-4}, carboxi–alquilo C_{1-4}, amino–alquilo C_{2-4}, alquil C_{1-4}–amino–alquilo C_{2-4}, di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{2-4}, ciclo–alquilenimino C_{3-6}–alquilo C_{2-4}, pirrolidinilo, N–(alquil C_{1-4})–pirrolidinilo, pirrolidinil–alquilo C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–pirrolidinil–alquilo C_{1-3}, piperidinilo, N–(alquil C_{1-4})–piperidinilo, piperidinil–alquilo C_{1-3}, N–(alquil C_{1-4})–piperidinil–alquilo C_{1-3}, fenilo, fenil–alquilo C_{1-3}, piridilo o piridil–C_{1-3}–alquilo,

donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

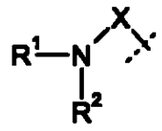
donde el radical fenilo o piridilo puede estar mono o polisustituido con el radical R^{12} definido en la reivindicación 1 y/o puede estar monosustituido con nitro.

4. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R^1 y R^2 forman un puente alquileno de acuerdo con la reivindicación 1 de modo tal que R^1R^2N– forma un grupo seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepan, 2,5–dihidro–1H–pirrol, 1,2,3,6–tetrahidro–piridina, 2,3,4,7–tetrahidro–1H–azepina, 2,3,6,7–tetrahidro–1H–azepina, piperazina, donde la función imina libre puede estar sustituida con R^{13}, piperidin–4–on–oxima, piperidin–4–on–O–alquil C_{1-4}–oxima, morfolina y tiomorfolina,

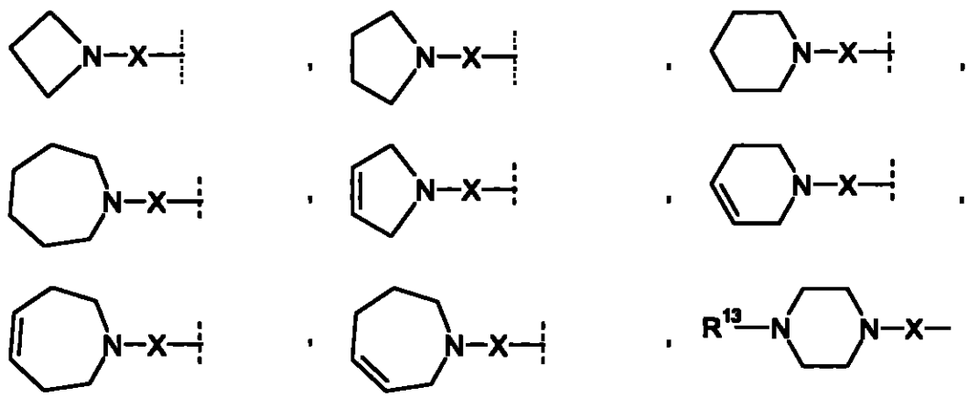
donde de acuerdo con la reivindicación 1 uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14}, y/o donde el puente alquileno puede estar sustituido de la forma indicada la reivindicación 1 con uno o dos grupos Cy carbo– o heterocíclicos iguales o diferentes,

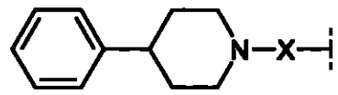
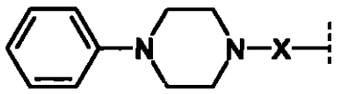
donde R^{13}, R^{14} y Cy poseen el significado indicado en la reivindicación 1 ó 2.

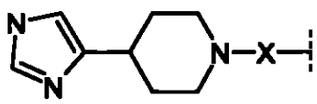
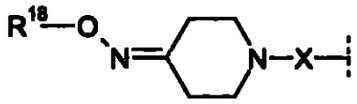
5. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque

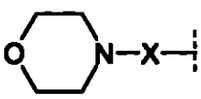
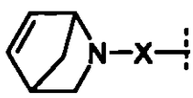
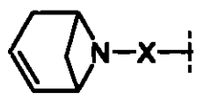
el grupo 

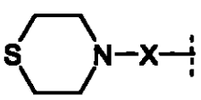
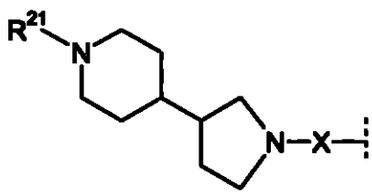
posee un significado de acuerdo con una de las siguientes subfórmulas

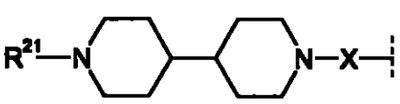
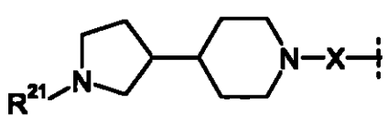


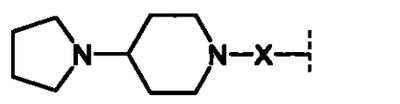
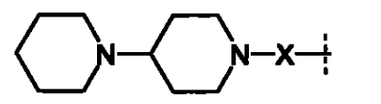

,

,

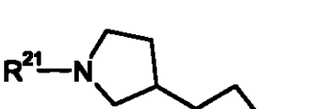

,

,


,

,

,

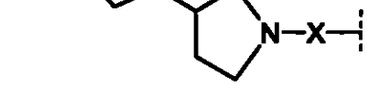
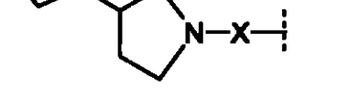

,

,

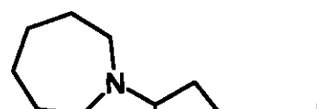

,

,


,

,

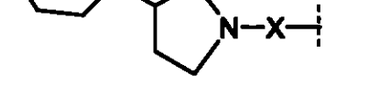

,

,

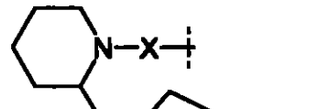

,

,

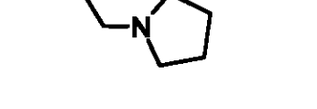
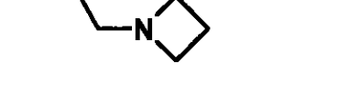

,

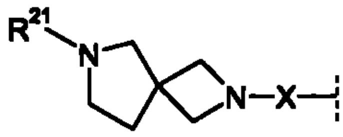
,

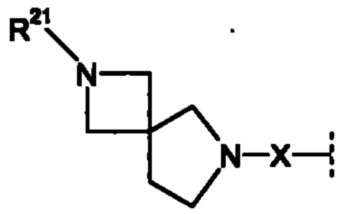

,

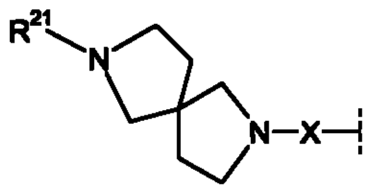
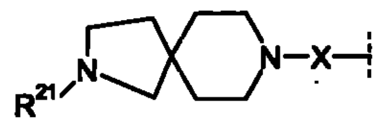
,

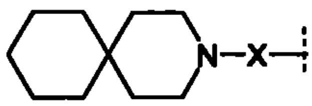

,

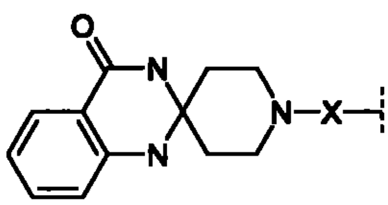

,

,

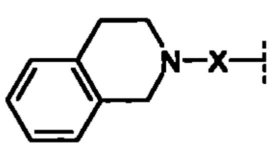
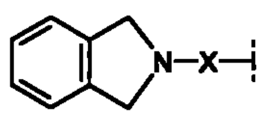
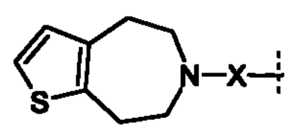
 ,

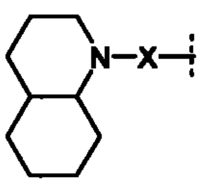
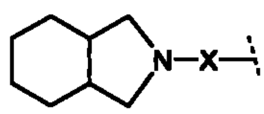
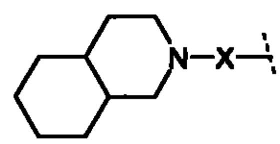
 ,  „

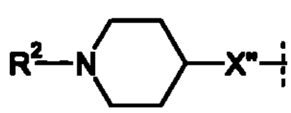
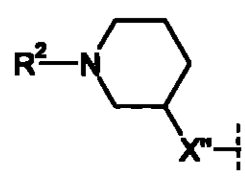
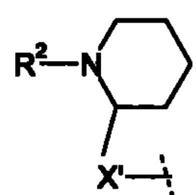
 ,  ,

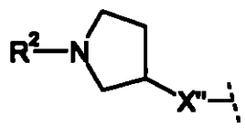
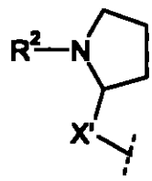
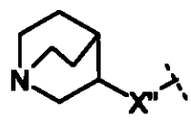
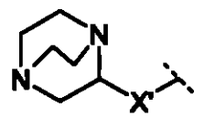
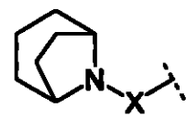
 ,  ,

 ,

 ,  ,  ,

 ,  , 

 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

donde uno o varios átomos de H del heterociclo formado por el grupo R^1R^2N pueden estar reemplazados por R^{14} y el anillo unido con el heterociclo formado por el grupo R^1R^2N puede estar mono o polisustituido en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un anillo fenilo, también puede estar adicionalmente monosustituido con nitro y

X', X" son, en forma independiente entre sí, un enlace simple o alquileno C_{1-3} y
para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X' o X", también $-C_{1-3}$–alquilen–O–, $-C_{1-3}$–alquilen–NH– o $-C_{1-3}$–alquilen–N(alquil C_{1-3})–, y

X" es adicionalmente –O–alquileno C_{1-3}, –NH–alquileno C_{1-3} o –N(alquil C_{1-3})–alquileno C_{1-3} y
para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X", también es –NH–, –N(alquil C_{1-3})– u –O–,

donde en los significados mencionados con anterioridad para X', X" un átomo de C puede estar sustituido con R^{10}, preferentemente con un radical hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4}, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y
donde en X', X", en forma independiente entre sí, uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y
donde R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{18}, R^{20}, R^{21} y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

6. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque X es un enlace simple o alquileno C_{1-4} y
para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, alquilenoxi C_{2-4}, alquilen $C_{2-4}-NR^4-$, alquilen $C_{2-4}-NR^4-$ alquilen $C_{2-4}-O$, 1,2– o 1,3–pirrolidinileno o 1,2–, 1,3– o 1,4–piperidinileno, donde la unión del grupo pirrolidinileno y piperidinileno a Y se realiza a través de un grupo imino, y
donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo del átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico, y donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2, incluyendo el átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y
donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3}, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y
donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y
donde R^1, R^4 y R^{10} se definen como en la reivindicación 1 ó 2.

7. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizados porque X es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y
para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también es $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ o 1,3–pirrolidinileno, donde el grupo pirrolidinileno está unido a través del grupo imino con Y, y
donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico, y donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2, incluyendo el átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y
donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R^{10}, preferentemente un radical hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4}, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7}–alquilo C_{1-3},

donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

donde R^1, R^4 y R^{10} poseen uno de los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

8. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque W y/o Z son, en forma independiente entre sí, un enlace simple, $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–CH_2–$ o ciclopropileno y

W también puede ser adicionalmente $–CH_2–O–$, $–CH_2–CH_2–O–$, $–CH_2–NR^4–$ o $–CH_2–CH_2–NR^4–$, así como

Z también puede ser adicionalmente $–O–CH_2–$, $–O–CH_2–CH_2–$, $–NR^4–CH_2–$ o $–NR^4–CH_2–CH_2–$,

donde un átomo de C puede estar sustituido con R^{10}, preferentemente con un radical hidroxi, ω–hidroxi–alquilo C_{1-3}, ω–(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4}, y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, puede estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-4} iguales o diferentes, y

donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

donde R^4 y R^{10} poseen uno de los significados indicados en la reivindicación 1.

9. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizados porque W y/o Z pueden ser, en forma independiente entre sí, un enlace simple o se seleccionan del grupo de los puentes $–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–$, $–CH_2–CH(CH_3)–$, $–CH_2–C(CH_3)_2–$, $–CH(CH_3)–CH_2–$, $–C(CH_3)_2–CH_2–$, ciclopropileno, $–CH_2–CH(R^{10})–$, $–CH(R^{10})–CH_2–$ y

W también puede ser, adicionalmente, $–CH_2–O–$ o $–CH_2–NR^4–$, así como

Z también puede ser, adicionalmente, $–O–CH_2–$ o $–NR^4–CH_2–$,

donde R^4 posee el significado indicado en la reivindicación 1, preferentemente –H, metilo, etilo o propilo, y

donde R^{10} posee el significado indicado en la reivindicación 1, preferentemente –OH, N–pirrolidinilo, amino–etoxi, alquil C_{1-4}–amino–etoxi, di–(alquil C_{1-4})–amino–etoxi, y

donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, en forma independiente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br.

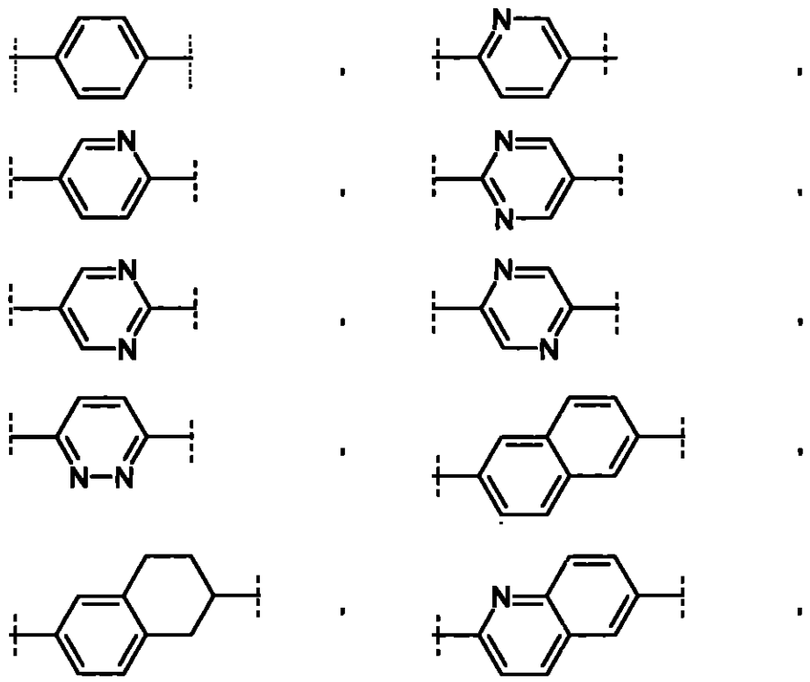
10. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo Y se selecciona del grupo de los grupos cíclicos bivalentes fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, tetrahidronaftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, dihidroindolilo, dihidroindolon–ilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro–isoquinolinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo o benzoxazolilo,

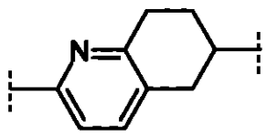
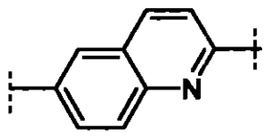
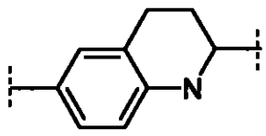
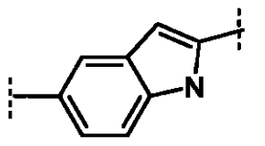
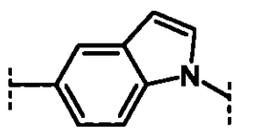
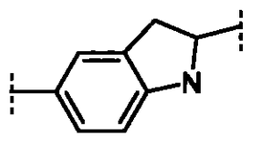
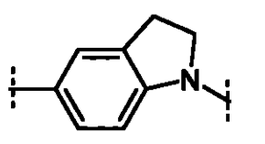
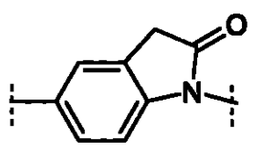
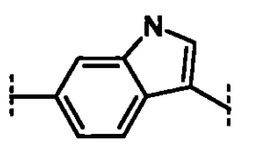
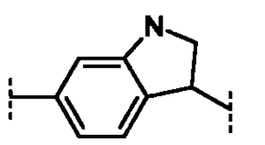
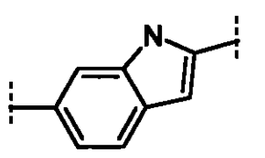
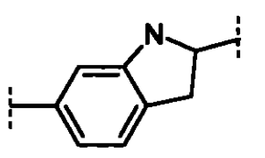
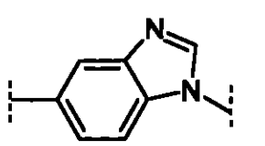
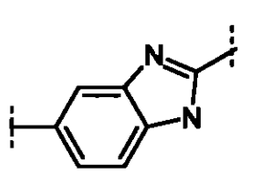
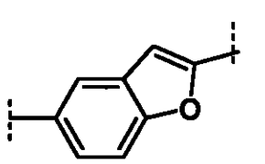
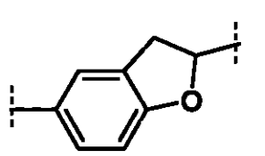
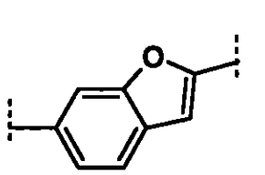
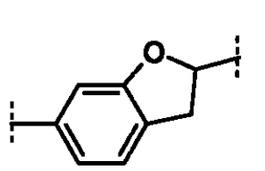
donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo, también pueden estar monosustituidos con nitro, y/o en uno o varios átomos de N pueden estar sustituidos con R^{21},

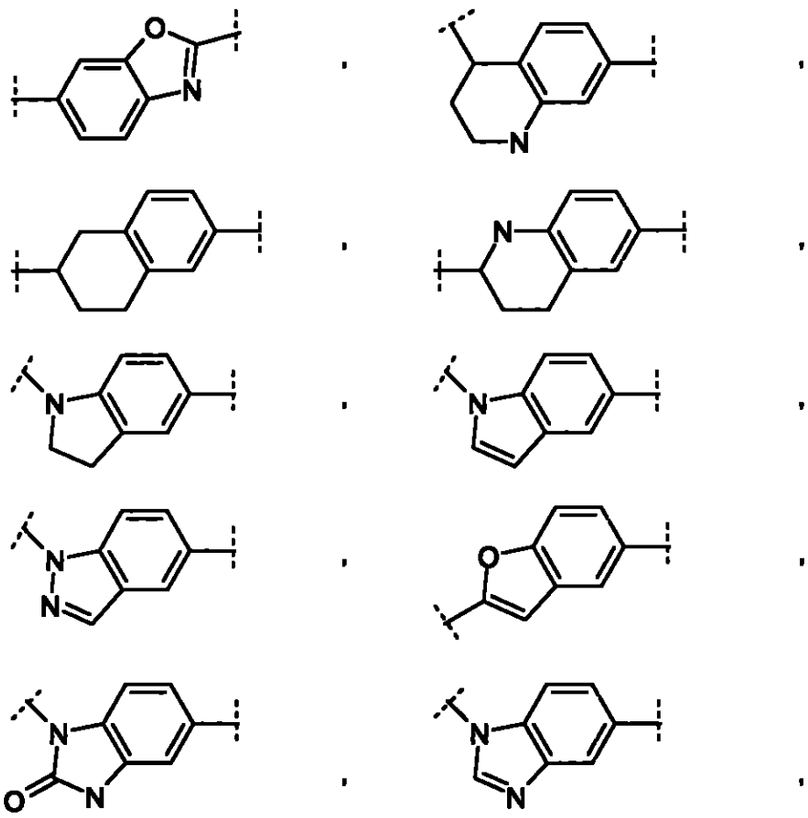
donde R^1 puede estar unido con Y y/o X con Y tal como se indica en la reivindicación 1, y

X, R^1, R^{20} y R^{21} presentan los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

11. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo Y se selecciona del grupo de los grupos cíclicos bivalentes





donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro, y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21}, donde R^{20} y R^{21} se definen como en la reivindicación 1 ó 2.

12. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo A se selecciona del grupo de los grupos cíclicos bivalentes fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo,

donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un anillo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro, y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21}, y

R^{20} y R^{21} presentan los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

13. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo B se selecciona del primer grupo fenilo, tienilo y furanilo o

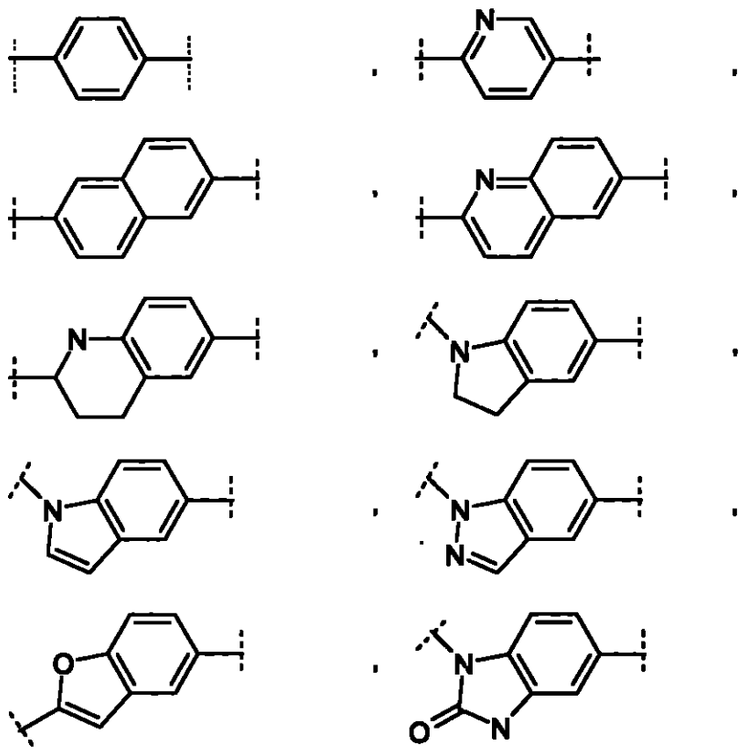
del segundo grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquenil C_{3-7}–alquilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquenilo C_{1-3}, cicloalquil C_{3-7}–alquinilo C_{1-3}, donde uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con flúor, y

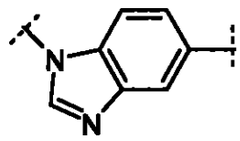
donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono o polisustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro, y

R^{20} presenta los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

14. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque

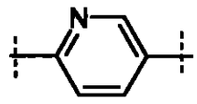
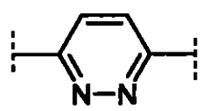
Y posee un significado de acuerdo con la reivindicación 11, preferentemente un grupo seleccionado de





, y/o

A posee un significado de acuerdo con la reivindicación 12, preferentemente

 o  y/o

B posee un significado de acuerdo con la reivindicación 13, preferentemente es fenilo,

donde A, B y/o Y pueden estar mono o disustituidos, B también pueden estar trisustituido, en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un anillo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro, y donde un grupo –NH puede estar sustituido con R^{21}, y donde R^{20} y R^{21} presentan el significado indicado en la reivindicación 1 ó 2.

15. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque

A, B e Y presentan, en forma independiente entre sí, un significado de acuerdo con la reivindicación 14 y

R^1, R^2 y X se definen como en la reivindicación 3, 4 y/o 6, en especial como en la reivindicación 3, 5 y 7, y

W y Z se definen, en forma independiente entre sí, de acuerdo con la reivindicación 8, en especial de acuerdo con la reivindicación 9.

16. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque

R^{20} es F, Cl, Br, I, OH, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, n–propoxi o iso–propoxi, donde los sustituyentes R^{20} que se presentan varias veces pueden presentar significados iguales o diferentes.

17. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados del grupo de fórmulas

1. 5–(4–cloro–fenil)–2–[5–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)– pirid–2–il–etinil]–piridina

2. [(R)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidin–2–il]–metanol
3. 5–(4–cloro–fenil)–2–[2–(4–metil–piperidin–1–ilmetil)–benzofuran–5–iletinil]–piridina
4. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona
5. [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–metanol
6. 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–3–ol
7. N–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–2–pirrolidin–1–il–propionamida
8. 1–{3–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–prop–2–inil}–5–pirrolidin–1–ilmetil–1H–indol
9. 2–[4–(4–azetidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina
10. 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–piperidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina
11. 5–(4–bromo–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina
12. 2–[(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–amino]–etanol
13. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–((S)–2–metoximetil–pirrolidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina
14. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–propil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina
15. 5'–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–pirrolidin–1–il–3,4,5,6–tetrahidro–2H–[1,2']bipiridinilo
16. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–(2–metil–pirrolidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina
17. 3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridazina
18. 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

19. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–3–metil–feniletinil}–piridina
20. éster metílico del ácido 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzoico
21. 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–4–(2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina
22. 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metil–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina
23. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–(4–metil–piperidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina
24. 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ol
25. 5–(4–cloro–fenil)–2–{3–metil–4–[2–(2–pirrolidin–1–ilmetil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina
26. {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–piperidin–1–il–etil)–amina
27. 4–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–morfolina
28. (4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–piperidin–4–il–amina
29. 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenoxi)–prop–1–inil]–piridina
30. 6–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–pirrolidin–1–ilmetil–1,2,3,4–tetrahidro–quinolina
31. (1–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–pirrolidin–3–il)–dimetil–amina
32. [(S)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–pirrolidin–2–il]–metanol
33. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–fenilamina
34. {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–(2–pirrolidin–1–il–propil)–amina
35. 1–(4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–pirrolidin–3–ilamina

36. 2–[3–bromo–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina

37. 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–azepan

38. 5–(4–cloro–fenil)–2–(6–pirrolidin–1–ilmetil–naftalen–2–iletinil)–piridina

39. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–N–metil–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzamida

40. (2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–ciclopropilmetil–propil–amina

41. 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–4–metil–piperidin–4–ol

42. 5–(4–cloro–fenil)–2–{3–metil–4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

43. 5–(4–cloro–fenil)–3–fluoro–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

44. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1H–indol

45. {4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenil}–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

46. éster metílico del ácido [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–acético

47. {5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–metil–(2–pirrolidin–1–il–etil)–amina

48. ter–butiléster del ácido [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–il]–carbámico

49. 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–metoxi–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

50. 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–piperidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

51. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1H–indazol

52. 2–[4–(2–azetidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–5–(4–cloro–fenil)–piridina

53. O–metil–oxima del 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–benzaldehído
54. 1'–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–piridin–2–il}–[1,3']bipirrolidinilo

55. (4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–(1–metil–piperidin–4–il)–amina
56. 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–cloro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

57. (S)–1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–ol
58. [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–piridin–2–il–amina
59. 5–(4–bromo–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

60. N–[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ilmetil]–N–metil–acetamida
61. 5–(2,4–dicloro–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

62. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–etil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

63. [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–metanol
64. 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina

65. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(3,6–dihidro–2H–piridin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina
66. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2–metil–pirrolidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

67. (4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–ciclopropilmetil–amina
68. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[4–(4–pirrolidin–1–il–piperidin–1–ilmetil)–fenil]–but–1–inil}–piridina
69. 5–(4–metoxi–fenil)–2–[4–(4–pirrolidin–1–ilmetil–fenil)–but–1–inil]–piridina

70. 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

71. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ol
72. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina
73. 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina

74. 1-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-4-metil-piperazina
75. {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
76. 5-(4-cloro-fenil)-2-(3-metil-4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-etoxi}-feniletinil)-piridina
77. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etoxi]-3-metil-feniletinil}-piridina
78. (R)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-ol
79. 1-(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-piperidin-4-ol

80. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ol

81. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-fenil-piperidin-4-ol
82. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-[4,4']bipiperidinilo

83. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-etinil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

84. 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

85. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ilamina
86. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído-oxima

87. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina
88. 5–(4–cloro–fenil)–2–(4–{2–[4–(1H–imidazol–4–il)–piperidin–1–il]–etoxi}–3–metil–feniletinil)–piridina
89. [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–2–il]–metanol
90. (4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–bencil)–metil–piridin–2–ilmetil–amina
91. amida del ácido 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–carboxílico
92. 2–[(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–metil–amino]–etanol
93. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–metil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina
94. {2–[1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–etil}–dietil–amina
95. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,4,6–trimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina
96. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(3,5–dimetil–piperidin–1–il)–etoxi]–3–metil–feniletinil}–piridina
97. cis–2–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–decahidro–isoquinolina
98. 6–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–2–metil–2,6–diaza–espiro[3,4]octano
99. 1–(2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etil)–4–metil–piperidin–4–ol
100. [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–pirrolidin–3–il]–dimetil–amina
101. 5–(4–cloro–fenil)–2–[3–fluoro–4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridina
102. [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–piperidin–4–il]–ciclopentil–metil–amina
103. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–2,3–dihidro–1H–indol

104. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(4–pirrolidin–1–il–piperidin–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina
105. 5–(4–cloro–fenil)–2–{4–[2–(2,5–dihidro–pirrol–1–il)–etoxi]–feniletinil}–piridina

106. [1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–piperidin–4–ilmetil]–dimetil–amina
107. 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–4–metil–piperazina

108. (4–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–il]–but–3–inil}–benzil)–piridin–2–ilmetil–amina
109. 1–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–espiro[piperidin–4,2'(1H')–quinazolin]–4'(3'H)ona
110. 4–{[(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–metil–amino]–metil}–fenol
111. 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–piperidin–1–il–pirrolidin–1–il)–feniletinil]–piridina

112. 5–(4–cloro–fenil)–2–[2–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–pirid–5–il–etinil]–piridina

113. 3–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–9–metil–3,9–diaza–espiro[5,5]undecano
114. (2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–2–metil–fenoxi}–etil)–diisopropil–amina
115. 5–(4–cloro–fenil)–2–[4–(3–pirrolidin–1–il–propil)–feniletinil]–piridina

116. 2–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolina
117. 3–(4–cloro–fenil)–6–[4–(2–pirrolidin–1–il–etoxi)–feniletinil]–piridazina

118. (R)–1–(2–{5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–indol–1–il}–etil)–pirrolidin–3–ol
119. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–3–metil–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1,3–dihidro–benzoimidazol–2–ona
120. 5–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–(2–pirrolidin–1–il–etil)–1H–benzoimidazol

121. 2–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–1–metil–5–pirrolidin–1–ilmetil–1H–benzoimidazol

122. trans–2–(2–{4–[5–(4–cloro–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil)–decahidro–isoquinolina

incluyendo sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

18. Sales de tolerancia fisiológica de los compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17.

19. Composición, que contiene al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 18 además de opcionalmente uno o varios excipientes de tolerancia fisiológica.

20. Medicamento, que contiene al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 18 además de opcionalmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

21. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para influir sobre el comportamiento alimentario de un mamífero.

22. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para reducir el peso corporal y/o para impedir un aumento del peso corporal de un mamífero.

23. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para preparar un medicamento con actividad antagonista del receptor de la HCM.

24. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades causadas por la HCM o que están relacionadas en otra forma causal con la HCM.

25. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de

trastornos metabólicos y/o alimentarios, en especial de obesidad, bulimia, bulimia nerviosa, caquexia, anorexia, anorexia nerviosa e hiperfagia.

26. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos acompañados de obesidad, en especial de diabetes, sobre todo la diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, incluyendo retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, tolerancia patológica a la glucosa, encefalorragia, insuficiencia cardíaca, afecciones cardiocirculatorias, en especial arterioesclerosis e hipertensión, artritis y gonitis.

27. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de hiperlipidemia, celulitis, acumulación de grasa, mastocitosis maligna, mastocitosis sistémica, trastornos emocionales, trastornos afectivos, depresiones, estados de angustia, trastornos del sueño, trastornos reproductivos, trastornos sexuales, trastornos de la memoria, epilepsia, formas de demencia y trastornos hormonales.

28. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 18 para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos miccionales, como por ejemplo incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, tenesmo, nicturia, enuresis.

29. Procedimiento para preparar una composición o un medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 19 a 28, caracterizados porque por vía no química se elabora al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 18 en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

30. Medicamento que contiene

un primer ingrediente activo, que se selecciona entre los compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o las sales de acuerdo con la reivindicación 18, así como

un segundo ingrediente activo, que se selecciona del grupo integrado por ingredientes activos para el tratamiento de la diabetes, ingredientes activos para el tratamiento de las complicaciones diabéticas, ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, preferentemente distintos de los antagonistas de la HCM, ingredientes activos para el

tratamiento de la hipertensión, ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo arterioesclerosis, ingredientes activos para el tratamiento de la artritis, ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia y ingredientes activos para el tratamiento de depresiones,

además de opcionalmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

31. Procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula A.5

$R^1R^2N–X–Y–C\equiv C–W–A–B$ (A.5)

donde en las fórmulas A.1, A.2, A.3, A.4 y A.5 R^1, R^2, X, Y, W, A y B poseen uno de los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 17 e Y significa arilo o heteroarilo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

donde un compuesto halogenado de fórmula A.1

HO–X–Y–Hal (A.1)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula A.2

$H–C\equiv C–W–A–B$ (A.2)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado, y

el compuesto obtenido de fórmula A.3

$HO–X–Y–C\equiv C–W–A–B$ (A.3)

se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo (MsCl) para formar el derivado de metansulfonato A.4,

$MsO–X–Y–C\equiv C–W–A–B$ (A.4)

que se sigue convirtiendo con una amina de fórmula $H–NR^1R^2$ en el producto final A.5.

32. Procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula B.5

$R^1R^2N–X–Y–Z–C\equiv C–A–B$ (B.5)

donde en las fórmulas B.1, B.2, B.3, B.4 y B.5 R^1, R^2, X, Y, Z, A y B poseen uno de los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 17 y A significa arilo o heteroarilo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

donde un compuesto halogenado de fórmula B.1

Hal–A–B (B.1)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula A.2

$HO–X–Y–Z–C\equiv C–H$ (B.2)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado, y

el compuesto obtenido de fórmula B.3

HO–X–Y–Z–C≡C–A–B (B.3)

se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo (MsCl) para formar el derivado de metansulfonato B.4,

MsO–X–Y–Z–C≡C–A–B (B.4)

que se sigue convirtiendo con una amina de fórmula H–NR^1R^2 en el producto final B.5.

33. Procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula C.3

R^1R^2N–X–Y–C≡C–W–A–B (C.3)

donde en las fórmulas C.1, C.2 y C.3 R^1, R^2, X, Y, W, A y B poseen uno de los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 17 e Y significa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

donde un compuesto halogenado de fórmula C.1

R^1R^2N–X–Y–Hal (C.1)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula C.2

H–C≡C–W–A–B (C.2)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado en el producto final C.3.

34. Procedimiento para preparar compuestos de alquino de fórmula D.3

R^1R^2N–X–Y–Z–C≡C–A–B (D.3)

donde en las fórmulas D.1, D.2 y D.3 R^1, R^2, X, Y, Z, A y B poseen uno de los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 17 y A significa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

donde un compuesto halogenado de fórmula D.2

Hal–A–B (D.2)

donde Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo o yodo, se hace reaccionar con un compuesto de alquino de fórmula D.1

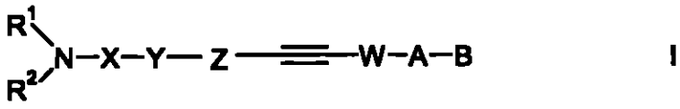
R^1R^2N–X–Y–Z–C≡C–H (D.1)

en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado en el producto final D.3.

271

Resumen

La presente invención se refiere a compuestos de alquino de fórmula general I



I

en donde los grupos y radicales A, B, W, X, Y, Z, R^1 y R^2 presentan los significados indicados en la reivindicación 1. Además, la invención se refiere a medicamentos que contienen al menos un alquino conforme a la invención. Debido a la actividad antagonista del receptor de la HCM, los medicamentos de la invención son apropiados para el tratamiento de trastornos metabólicos y/o alimentarios, en especial de la obesidad, bulimia, anorexia, hiperfagia y diabetes.

COLO 13736-841-061-9

PRP/WPC13736/ID-000417

722

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05SC2234 [illegible] Folios: 723

Fecha (MM): 2005-05-27 16:11:29

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC: 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 35.934
FECHA : MAYO 16 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40116714	16/05/2005	39,471,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
			TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

060 13736 - 841-061-9

[redacted]

F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

723

Item		Expediente No 05052294	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

924

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05052294 00000000 Folios: 723
Fecha (AMD): 2005-05-27 18:11:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 41: PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	( )
- Descripción de la invención.		( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.		( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta		( )	( )
- la solicitud.			
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.		( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha: mayo 27 de 2005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 725

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a) y/o Representante
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

REFERENCIA:		
	Radicación No.	05 52294
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/011887
	Fecha límite inicio fase Nacional	31 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	665
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 12 AGO 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia