Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

05-51560 QF

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-51560

54. **TÍTULO** Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH, y medicamentos que contienen estos compuestos

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K. 31/16 C07C. 233/29

71. **SOLICITANTE** Boehringer ingelheim Pharma GMBH & CO. KG.

DOMICILIO Ingelheim, Republica Federal Alemana

74. **APODERADO** Emilio Ferrero C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001568 00000000 Folios: 598
Fecha (AMD): 2005-05-26 16:42:59
Tarifa : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 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 O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

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

(4) INVENTOR (ES) (72)

1. **Dirk STENKAMP**
Talfeldstr. 42,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

2. **Stephan Georg MÜLLER**
Mälzerstrasse 13,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania

3. **Gerald Jürgen ROTH**
Akazienweg 47,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

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

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

6. **Throeten LEHMANN-LINTZ**
Ameisenberg 1,
88416 Ochsenhausen,
República Federal de Alemania

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

8. **Ralf R. H. LOTZ**
Schluesslerstrasse 28,
88433 Schemmerhofen,
República Federal de Alemania

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

10. **Heike-Andrea WIELAND**
Marburger Weg 2,
65812 Bad Soden,
República Federal de Alemania

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/011933 Fecha: 28 de Octubre de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/039764 A1 Fecha: 13 de Mayo de 2004

(6) Título (54)

NUEVOS COMPUESTOS DE AMIDA CON ACCIÓN ANTAGONISTA DE MCH, Y MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUEST S

2

7 **Clasificación Internacional (51)** C07C 233/29

8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	31 de Octubre de 2002	102 50 743.0

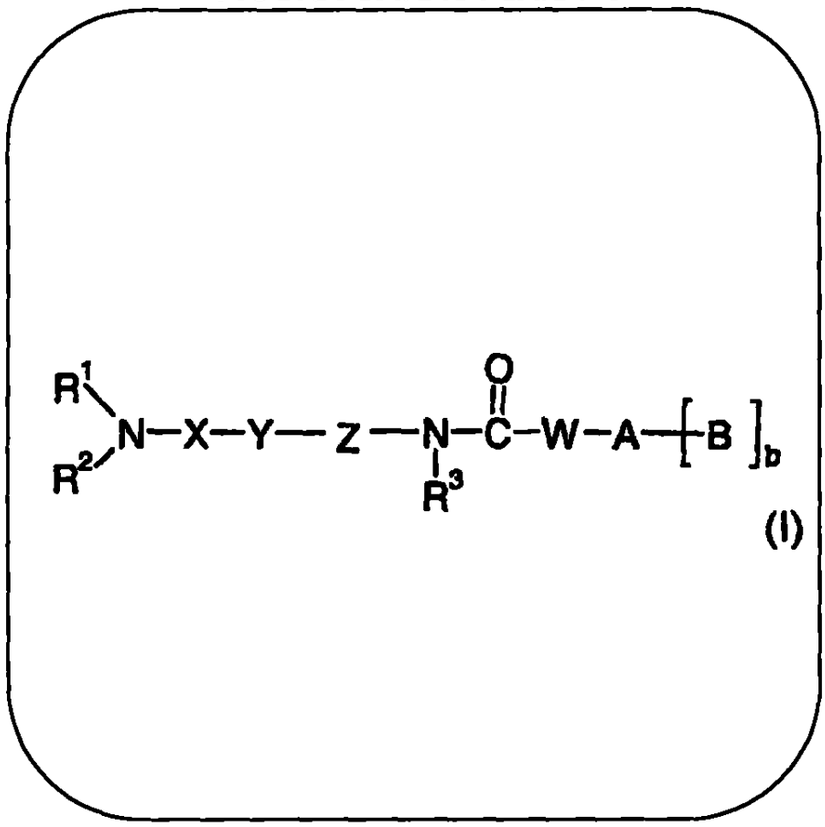
9 **Comprobante de pago No.:** 05-39.933 **Fecha:** 6 de Mayo de 2005

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

3

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

(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 SISKI
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

13736
0564

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 solo 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. If any of the appointees were to be definitely absent, the following in turn shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on each case, by the mere 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.

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,

25 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS

© CAVELIER ABOGADOS

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, resign and ratify 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

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

25 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER ABOGADOS

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 esta compañía es 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173 y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan 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

...e Notary Public
...Signature-seal)

Landgericht 15 Mainz

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

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

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.-

---

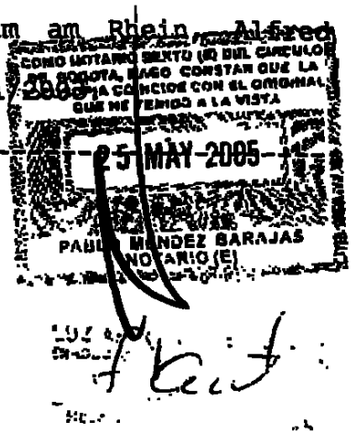
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 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 legales 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 B[illegible])
    Vicepresidente

COMO NOTARIO EXENTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 MAY 2005
NENDEZ BARAJAS NOTARIO (E)

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
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
E. PEDIDOR) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 09 ABR 2002

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
P. 1:08
JEFE DE VALIDACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES E.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO ADJUNTO
LAS FUNCIONES CERTIFICADAS

NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO
DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE TENGO A LA VISTA
25 MAY 2005
PABLO ARBOLEDA BARAJAS
NOTARIO (E)

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/039764 A1
   Descripción:
   Páginas 1-239 en el idioma original
   Páginas 1-240 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 1-31
   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.

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. 132006

9. Seal / stamp

10. Signature

Janice K. Brewer
Secretary of State

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

374

10

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Klaus RUDOLF**
2. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Ralf R. H. LOTZ**

Domiciliado(s)

en

1. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania**
2. **Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Alemania**
3. **Ropachweg 22, 88400 Biberach, Alemania**
4. **Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de mch, y medicamentos que contienen otros 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. **Klaus RUDOLF**
2. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Ralf R. H. LOTZ**

of

5. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Germany**
6. **Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Germany**
7. **Ropachweg 22, 88400 Biberach, Germany**
8. **Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Novel amide compounds with MCH antagonistic effect and medicaments comprising said 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

Klaus RUDOLF

Thorsten LEHMANN-LINTZ

Kirsten ARNDT

Ralf R. H. LOTZ

11

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

The State of Arizona, Pima County

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. 20, 2006

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

....

TRADUCCIÓN FICIAL No. 20.04/05 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. Klaus RUDOLF
2. Thorsten LEHMANN-LINTZ
3. Kirsten ARNDT
4. Ralf R.H. LOTZ

de

1. Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania
2. Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Alemania
3. Ropachweg 22, 88400 Biberach, Alemania
4. Schluesslerstrasse 28, 88433, Schemmerhofen, Alemania

inventores de la invención **"Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH y medicamentos que contienen dichos 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

		(Firmado)
Klaus RUDOLF	Thorsten LEHMANN-LINTZ	Kirsten ARNDT
Ralf R.H. LOTZ		

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: **132006**
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 13736-841-062-7

WPC 13736 - ID 471

ABR 22/05

María E. Martelo

TRADUCCION No.: 20041a5

MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

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

María Elvira Montelo

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

SANTAFE DE BOGOTA. 04 MAY 2005

EL SUSCRITO ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 2:29

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

359712

COTEJÉ FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Dirk STENKAMP**
2. **Stephan G. MUELLER**
3. **Gerald J. ROTH**
4. **Philipp LUSTENBERGER**

Domiciliado(s)
en

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

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH. y medicamentos que contienen otros compuestos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(crimos), 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. **Dirk STENKAMP**
2. **Stephan G. MUELLER**
3. **Gerald J. ROTH**
4. **Philipp LUSTENBERGER**

of

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

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Novel amide compounds with MCH antagonistic effect and medicaments comprising said 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

Dirk STENKAMP

Stephan G. MUELLER

Gerald J. ROTH

Philipp LUSTENBERGER

© 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

Urkundenrolle I Nr. 134/2005

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

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

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

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

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

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

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 16.03.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

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 Biberach an der Riß

Bestätigt
5. in Ravensburg 6. am 23. März 05
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 210 a - 15.3.05
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Landgericht Ravensburg

Dr. Steinle

17

TRADUCCION OFICIAL No. 10680

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. Dirk STENKAMP
2. Stephan G. MUELLER
3. Gerald J. ROTH
4. Philipp LUSTENBERGER

domiciliado(s) en

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

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH, y medicamentos que contienen otros 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 cuatro firmas ilegibles de los mencionados señores.

Protocolo notarial I Nr. 134/2005

Notaría I Zeppelingring 56, 88400
Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

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

18

AUTENTICACION DE FIRMA

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

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

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

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

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

Biberach, 16.03.2005
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 ABRIAL
TRADUCTOR
Redacción

5. en Ravensburg

6. el 23 de marzo de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a – 133/05

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. 2373

LUZ ARRIAGA DE HENSER
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 Henser

CORRESPONDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA

04 MAY 2005

SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

359702
Luz Amaya
LUZ FIGMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 2:29

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D C

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Martin LENTER**
2. **Heike-Andrea WIELAND**

Domiciliado(s)
en

1. **Promenade 23, 89073 Ulm, Alemania**
2. **Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Nuevos compuestos de amida con accion antagonista de MCH, y medicamentos que contienen otros 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. **Martin LENTER**
2. **Heike-Andrea WIELAND**

of

1. **Promenade 23, 89073 Ulm, Germany**
2. **Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Novel amide compounds with MCH antagonistic effect and medicaments comprising said 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

_____ Martin LENTER

_____ Heike-Andrea WIELAND

© CAVELIER ABOGADOS

21

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

22

Urkundenrolle I Nr. 131/2005

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

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

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

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 16.03.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

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 Biberach an der Riss

Bestätigt

5. in Ravensburg 6. am 23. März 05
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 a - 1.23.05
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Landgericht Ravensburg

Dr. Steinle

TRADUCCION OFICIAL No. 10679

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. 1. Martin LENTER
2. 2. Heike-Andrea WIELAND

domiciliado(s) en

1. Promenade 23, 89073 Ulm, Alemania
2. Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH, y medicamentos que contienen otros 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 una firma ilegile del señor Lenter.

Protocolo notarial I Nr. 131/2005

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

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

24

Dr. Martin Lenter, Bioquímico, nacido el 17.10.1961,
domiciliado en Promenade 23, 89073 Ulm,

Biberach, 16.03.2005
Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible
Fuchsschwanz (sello redondo en tinta)
Notario Notaría – Biberach an der Riss
(Hilo y oblea notarial en relieve)

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

5. en Ravensburg 6. el 23 de marzo de 2005
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 a – 133/05
9. Sello 10. Firma
Tribunal Regional de Ravensburg 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. 1876

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 Heber

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

SANTAFE DE BOGOTA, 04 MAY 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 2:29

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

359711

Luz Amigo

FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Martin LENTER**
2. **Heike-Andrea WIELAND**

Domiciliado(s)
en

1. **Promenade 23, 89073 Ulm, Alemania**
2. **Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Nuevos compuestos de Amida con accion antagonista de MCH, y Medicamentos que contienen otros 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. **Martin LENTER**
2. **Heike-Andrea WIELAND**

of

1. **Promenade 23, 89073 Ulm, Germany**
2. **Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Novel amide compounds with MCH antagonistic effect and medicaments comprising said 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 4th of March
en/in Ingelheim

Firma/Signature

Martin LENTER

Heike-Andrea WIELAND

© CAVELIER ABOGADOS

UR.Nr. 459/2005

76

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 docu[illegible] precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal p[illegible]

[illegible]TARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 4th day of March

200 5 before me, a Notary Public of

Ingelheim am Rhein

personally appeared Mrs.Dr.Heike-Andrea Wieland---

---

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.

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel/stempel Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 20.000,00 €
JVKostO v. 28.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 18,00 €

Mainz, 16.03.05

Justizsekretärin z.A.

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.03.2005
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 288/2005
9. Stempel/Siegel
10. Unterschrift



(Dr. Rolf Höfel)

-TRADUCCION OFICIAL No. 10678

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. 1. Martin LENTER
2. 2. Heike-Andrea WIELAND

domiciliado(s) en

1. Promenade 23, 89073 Ulm, Alemania
2. Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH, y medicamentos que contienen otros 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. Dado y firmado el 4 de marzo en Ingeheim. Hay una firma ilegile de la señora Wieland.

Certificación en inglés de la firma de la firma antecedente por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 4 de marzo 2005 bajo el No. 459/2005. Hilo y oblea notarial en relieve.

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario de Ingelheim am Rhein,

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz — 6. el 16.03.2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 288/2005

9. Sello — 10. Firma

Tribunal Regional de Mainz — Fdo.: ilegible

(sello redondo No. 15) — (Dr. Rolf Höfel)

Costas
Derechos de legalización
Valor: 20.000,00 €
JVKostO del 26.7.1957 en
combinación con Art. 45 KostO
Derechos: 18.00 €
Mainz, 16.03.05
Fdo.: firma ilegible
Secretaria judicial z.A.

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. 1820

LUZ ARRIAGA DE HERRER
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 Herbert

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR S. (FU.OS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA D.C. 04 MAY 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 11 2:28

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

25976

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Klaus RUDOLF**
2. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Ralf R. H. LOTZ**

Domiciliado(s)
en

1. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania**
2. **Amelsenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Alemania**
3. **Ropachweg 22, 88400 Biberach, Alemania**
4. **Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Nuevos compuestos de amida con accion antagonista de MCH, y medicamentos que contienen otros compuestos

declaro(amos) asi 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. **Klaus RUDOLF**
2. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
3. **Kirsten ARNDT**
4. **Ralf R. H. LOTZ**

of

5. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Germany**
6. **Amelsenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Germany**
7. **Ropachweg 22, 88400 Biberach, Germany**
8. **Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Novel amide compounds with MCH antagonistic effect and medicaments comprising said 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

Klaus RUDOLF

Thorsten LEHMANN-LINTZ

Kirsten ARNDT

Ralf R. H. LOTZ

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

....

Urkundenrolle I Nr. 132/2005

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

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

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

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

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

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 16.03.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwänz
Notar

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt
5. in Ravensburg 6 am 23. März 05
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 a - 132/05
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
Landgericht Ravensburg
Dr. Steinle

TRADUCCION OFICIAL No. 10677

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. Klaus RUDOLF
2. Thorsten LEHMANN-LINTZ
3. Kirsten ARNDT
4. Ralf R. H. LOTZ

domiciliado(s) en

1. Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania
2. Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen, Alemania
3. Ropachweg 22, 88400 Biberach, Alemania
4. Schluesslerstrasse 28, 88433, Schemmerhofen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH, y medicamentos que contienen otros 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 Rudolf, Lehmann-Lintz y Lotz

Protocolo notarial I Nr. 132/2005

Notaría I Zeppelingring 56, 88400
Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

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

AUTENTICACION DE FIRMA

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

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

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

3. Dr. Thorsten Lehmann-Lintz, Químico, nacido el 25.04.1965,
   domiciliado en Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen,
   -a quien conozco en persona-,

Biberach, 16.03.2005
Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible
Fuchsschwanz (sello redondo en tinta)
Notario Notaría – Biberach an der Riss
(Hilo y oblea notarial en relieve)

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

5. en Ravensburg 6. el 23 de marzo de 2005
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 a – 133/05

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.5y9 Minjusticia

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.5y9 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

359.739
Lvz Amaya
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 2:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) QUE
APARECE EN EL PRESENTE DOCUMENTO
CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 04 MAY 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA

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.589 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

(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 2004/039764 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07C 233/29, 235/24, 237/04, 255/60, C07D 207/08, 207/20, 209/08, 211/62, 213/30, 213/56, 295/08, 295/12, 307/42, 333/16, A61K 31/16, 31/33, A61P 3/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011933

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Oktober 2003 (28.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 743.0 31. Oktober 2002 (31.10.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): STENKAMP, Dirk [DE/DE]; Talfeldstr. 42, 88400 Biberach (DE). MÜLLER, Stephan, Georg [DE/DE]; Mälzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). ROTH, Gerald, Jürgen [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). LUSTENBERGER, Philipp [CH/DE]; Mälzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Ossschweg 11, 88447 Warthausen (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). ARNDT, Kirsten [DE/DE]; Ropachweg 22, 88400 Biberach (DE). LOTZ, Ralf, R., H. [DE/DE]; Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen (DE). LENTER, Martin [DE/DE]; Promenade 23, 89073 Ulm (DE). WIELAND, Heike-Andrea [DE/DE]; Marburger Weg 2, 65812 Bad Soden (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.

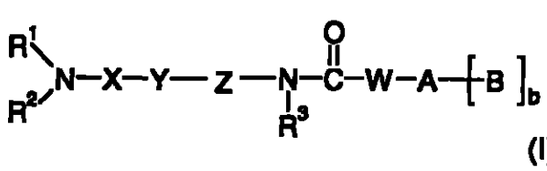
(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, 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 AMIDE COMPOUNDS WITH MCH ANTAGONISTIC EFFECT AND MEDICAMENTS COMPRISING SAID COMPOUNDS

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to amide compounds of general formula (I), in which the groups and residues A, B, b, W, X, Y, Z, R^1, R^2 and R^3 have the meanings given in claim 1. The invention further relates to medicaments comprising at least one of said amides. Said medicaments are suitable for the treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, in particular, obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia, and diabetes as a result of the MCH receptor antagonism.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Amid-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der die Gruppen und Reste A, B, b, W, X, Y, Z, R^1, R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemässes Amid. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemässen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexia, Hyperphagia und Diabetes.

WO 2004/039764 A1

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

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

Hintergrund der Erfindung

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 Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas leidend betrachtet.

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.

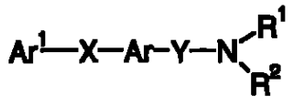
Literatur:

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.

39

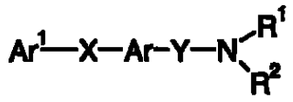
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist.* Eur J Pharmacol, 2002. 438(3): p. 129-35.

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



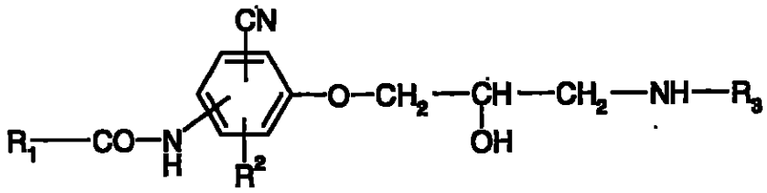
in der Ar^1 eine cyclische Gruppe , X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden 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.

In der EP 073 016 A1 (Boehringer Ingelheim) werden 1-Aryloxy-3-alkylamino-2-propanole der allgemeinen Formel



worin R_1 u.a. Aryloxyalkylen bedeuten kann, zur Verwendung als Herz- bzw. Coronartherapeutica oder auch zur Senkung des Blutdrucks vorgeschlagen. Eine MCH-antagonistische Aktivität dieser Verbindungen wird dagegen nicht beschrieben.

In der US 3,994,900 werden u.a. n-(4-Alkoxy-phenyl)-3-phenyl-acrylamide, n-(4-Alkylthio-phenyl)-3-phenyl-acrylamide, n-(4-Alkylsulfinyl-phenyl)-3-phenyl-acrylamide und n-(4-Alkylsulfonyl-phenyl)-3-phenyl-acrylamide als Ausgangsstoffe zur Synthese von Dihydrochinolinon-Derivaten genannt.

In der DE 1088955 werden u.a. die Verbindungen N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-acrylamid und N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid aufgeführt.

In der WO 00/06153, die Verbindungen mit CCR5-Rezeptor-Aktivität vorschlägt, wird u.a. die Verbindung 3-(3,4-Dichloro-phenyl)-N-[3-(2-diisopropylamino-ethoxy)-4-methoxy-phenyl]-acrylamid genannt.

In der FR 1176918 werden die Verbindungen (N-[4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid) und N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid genannt.

In dem Artikel A. P. Tamiz et al., J. Med. Chem. 42 (17), 1999, 3412-3420 wird die Verbindung (3-(4-Chlor-phenyl)-N-{2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-acrylamid) angeführt.

In der DE 3016827, die Verbindungen mit einer Wirksamkeit auf das cardiovaskuläre System betrifft, werden auf der Seite 55 u.a. die Verbindungen N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-isobutyramid, Cyclopentancarbonsäure {2-[3-(4-{2-[2-(4-chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-amid und 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(2-{4-

[2-hydroxy-3-(2-phenylacetylamino-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-ethyl)-acetamid genannt.

Aufgabe der Erfindung

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

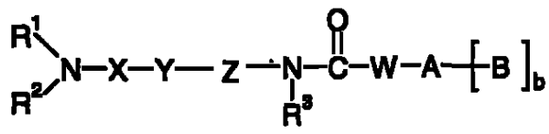
Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Amid-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

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

Gegenstand der Erfindung

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

Amid-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-, -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, 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-O-R^{16}, -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,

V3

- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

R^3 H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-Alkyl-,

X eine C_{1-8}-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_{1-6}-alkyl-, C_{4-7}-Cycloalkenyl und C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-6}-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-CR^{6a}R^{6b}-O-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-$, $-CR^{6a}R^{6b}-NR^{8}-$, $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ und $-NR^{8}-CR^{6a}R^{6b}-$,

Z eine Einfachbindung, C_{1-4}-Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke 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,

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

b den Wert 0 oder 1,

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

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,

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

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

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, $-C(=CH_2)$-, -(SO)- oder $-(SO_2)$-Gruppe ersetzt sein können, und

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

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

R^4 eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, C_{2-6}-Alkenyl oder C_{3-6}-Alkinyl,

R^{6a}, R^{6b} H, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3,

R^{7a}, R^{7b},

R^{7c}, R^{7d} H, F, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3,

R^8 H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-,

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_{1-3}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkoxy-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkoxy- oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-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-, $R^{18}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-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-, $R^{18}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-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}-CO-C_{1-3}-alkyl-, R^{15}-CO-O-C_{1-3}-alkyl-, $R^{18}R^{17}N$-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_{1-4}-alkyl, R^{22}-C_{1-3}-alkyl- oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

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

R^{22} Phenyl-C_{1-3}-alkoxy, 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, Phenyl-amino-carbonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-4}-alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-amino-, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino- oder N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxy-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-

piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino-,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{10} bis R^{22}, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- und Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

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

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

mit folgenden Maßgaben (M1), (M2) und (M3)

(M1) für den Fall, wenn Y mit -CN substituiertes Phenylen, X $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$, Z eine Einfachbindung, R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen und R^2 und R^3 H bedeuten, dann W nicht die Bedeutung $-CR^{6a}R^{6b}-O-$ aufweist,

(M2) für den Fall, wenn W -CH=CH- bedeutet und Y eine Phenylen-Gruppe und Z eine Einfachbindung ist, dann die Brücken X und Z an dem Phenylen-Ring der Gruppe Y in para-Stellung zueinander stehen und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:
(a) die Gruppe Y in der Bedeutung Phenylen mindestens einfach substituiert ist,
(b) b den Wert 0 besitzt und der Rest A mindestens zweifach substituiert ist,

(c) b den Wert 1 besitzt;

(M3) dass folgende Einzelverbindungen nicht umfasst sind:
N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
N-[4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
3-(4-Chlor-phenyl)-N-{2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-acrylamid,
N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-isobutyramid,
Cyclopentancarbonsäure {2-[3-(4-{2-[2-(4-chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-amid,
2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(2-{4-[2-hydroxy-3-(2-phenylacetylamino-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid.

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 Amid-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

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

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

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, 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 Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, 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 Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Haminkontinenz, 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 Amid-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 Amid-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{10} bis R^{22}, sowie der Index b die zuvor angegebenen Bedeutungen.

Gemäß einer Ausführungsform besitzen die Gruppen R^1, R^2, X, Z, b, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{20}, R^{21}, R^{22} folgende Bedeutungen:

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, 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_{2-5}-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-, -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 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

54

Z eine Einfachbindung, C_{1-4}-Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke 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 den Wert 0 besitzt,

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_{1-3}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkoxy-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkoxy- oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkoxy-,

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_{1-4}-alkyl-, R^{22}-C_{1-3}-alkyl- oder eine der für R^{22}

55

angegebenen Bedeutungen,

R^{21} C_{1-4}-Alkyl, ω-Hydroxy-C_{2-5}-alkyl, ω-C_{1-4}-Alkoxy-C_{2-5}-alkyl, ω-C_{1-4}-Alkylamino-C_{2-5}-alkyl-, ω-Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-5}-alkyl-, ω-Cyclo-C_{3-5}-alkylenimino-C_{2-5}-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl, Carboxy, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl oder C_{1-4}-Alkylsulfonyl,

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_{3-5}-alkylenimino-, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino- oder N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-

wobei die Gruppen und Reste R^3, R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19}, W, Y, A, Cy die zuvor angegebene Bedeutung besitzen.

Vorzugsweise besitzt der Rest R^3 die Bedeutung H oder C_{1-4}-Alkyl, besonders bevorzugt H oder Methyl, insbesondere H.

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_{1-5}-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_{3-5}-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 bevorzugte Bedeutungen der Reste R^1 und/oder R^2 sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, ω-Hydroxy-C_{2-3}-alkyl, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{2-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-, Carboxyl-C_{1-4}-alkyl, wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten 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-O-R^{13})-, -CO-, -C(=CH_2)- oder -NR^{13}-, besonders bevorzugt durch durch -O-, -S- 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 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.

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_{3-6}-alkylenimino-, sowie 1-C_{1-4}-Alkyl-aza-C_{4-7}-cycloalkyl-.

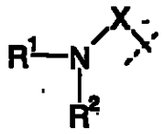
Die von R^1 und R^2 gebildete C_{2-5}-Alkylen-Brücke, in der wie angegeben $-CH_2$-Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein.

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_{3-6}-alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

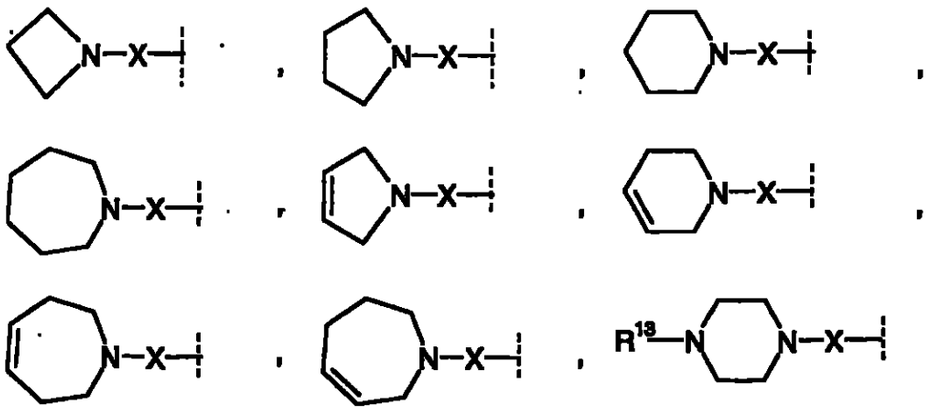
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7}-Cycloalkyl, Aza-C_{4-5}-cycloalky-, Oxa-C_{4-5}-cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

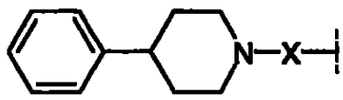
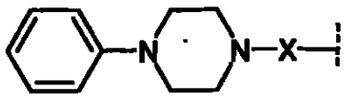
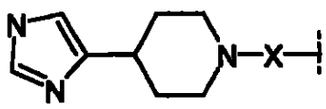
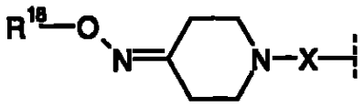
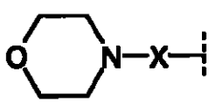
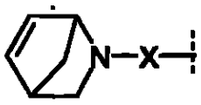
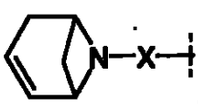
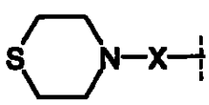
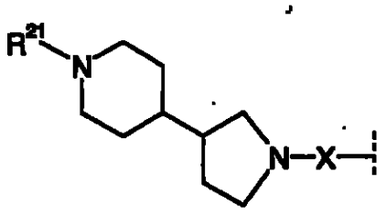
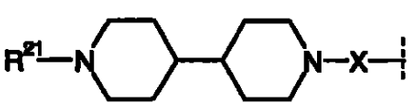
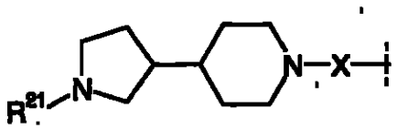
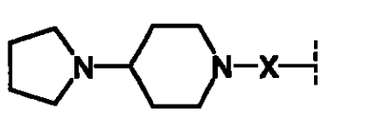
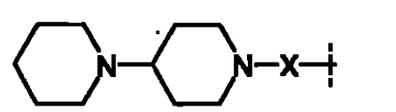
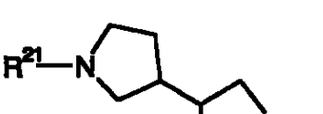
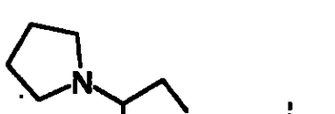
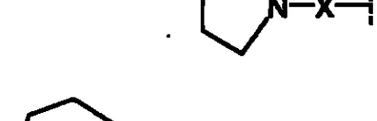
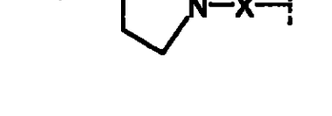
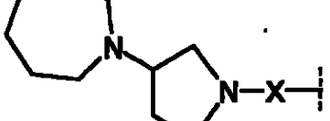
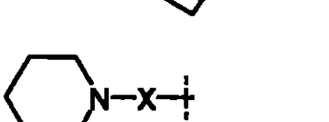
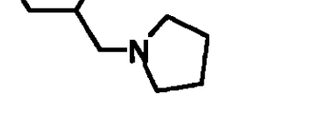
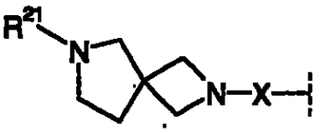
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{4-7}-Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

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




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

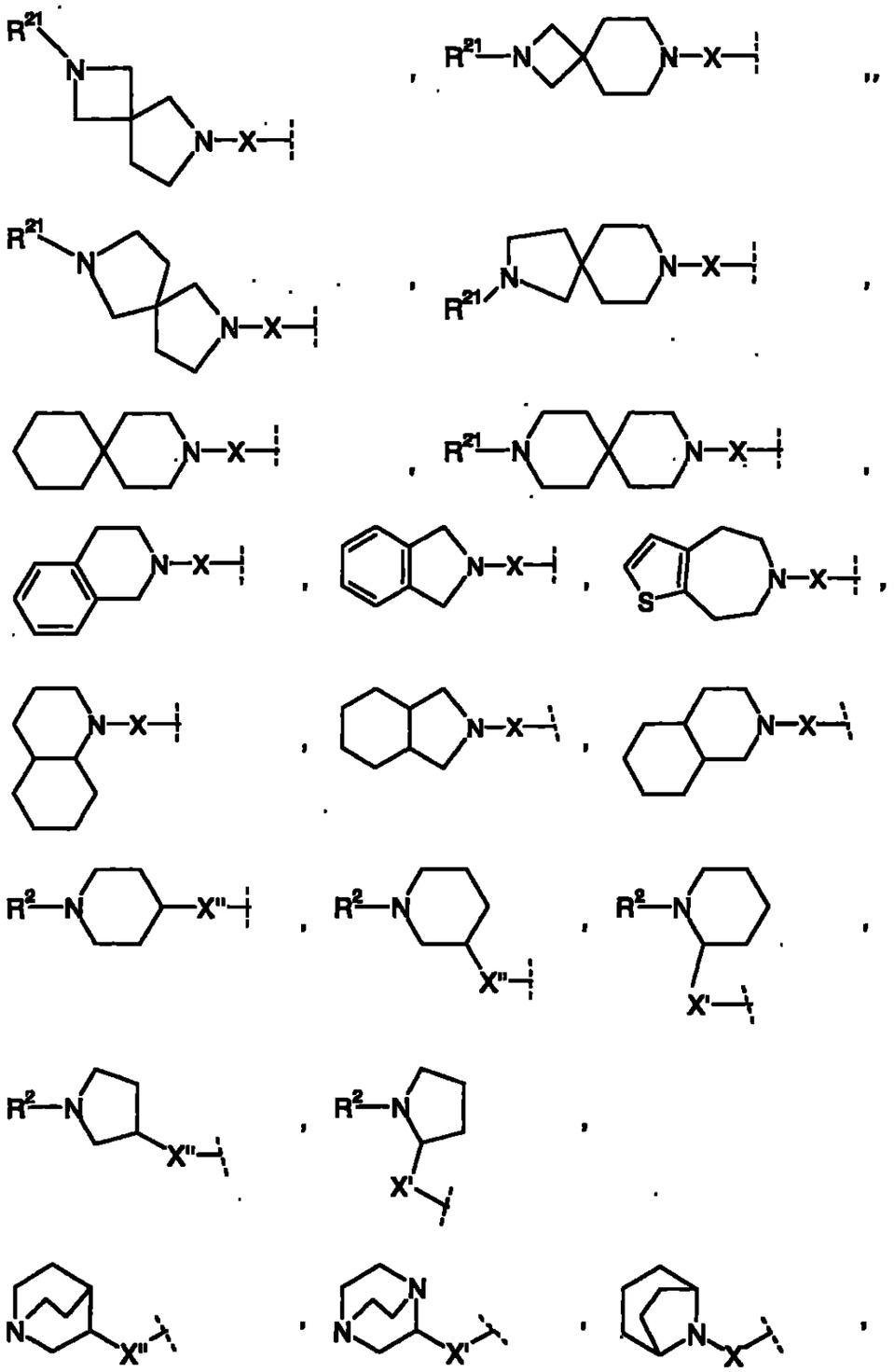
,

,

,

,

,



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_{1-8}-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X" verbunden ist, auch -C_{1-8}-Alkylen-O-, -C_{1-8}-Alkylen-NH- oder -C_{1-8}-Alkylen-N(C_{1-8}-alkyl)-, und

X" zusätzlich auch -O-C_{1-8}-Alkylen, -NH-C_{1-8}-Alkylen oder -N(C_{1-8}-alkyl)-C_{1-8}-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X" verbunden ist, auch -NH-, -N(C_{1-8}-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_{1-8}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-8}-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_{1-8}-Alkyl-, C_{2-8}-Alkenyl-, C_{2-8}-Alkinyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-8}-alkyl, C_{4-7}-Cycloalkenyl und C_{4-7}-Cycloalkenyl-C_{1-8}-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^{18}, 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 bevorzugten Bedeutungen des Substituenten R^{14} sind C_{1-4}-Alkyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl, 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- und Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkyl-.

Vorzugsweise bedeutet X eine C_{1-6}-Alkylen-Brücke, in der

- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N-Gruppe benachbarte $-CH_2$-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N-Gruppe benachbarte $-CH_2$-Gruppe durch -O-, -S-, -CO- oder $-NR^4$-, besonders bevorzugt durch -O-, -S- 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 R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

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

Vorzugsweise ist in der Gruppe X eine unmittelbar mit der Gruppe R^1R^2N- benachbarte $-CH_2$-Gruppe nicht durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO_2)-, -CO- oder -NR^4- ersetzt.

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 unverzweigte C_{1-4}-Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2$-CH=CH-, $-CH_2$-C≡C-, C_{2-4}-Alkylenoxy oder C_{2-4}-Alkylen-NR^4-,

wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbunden 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 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-CO-$ und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$,

wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

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

wobei in X ein C-Atom mit R^{10}, vorzugsweise einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4}-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

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

Ganz besonders bevorzugt bedeutet X für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, $-CH_2-CH_2-O-$, das wie angegeben substituiert sein kann.

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

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

Die Gruppe X weist vorzugsweise keine Carbonyl-Gruppe auf.

Vorteilhafterweise weist die Gruppe X in der Bedeutung C_{2-4}-Alkylenoxy, insbesondere $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, keinen Hydroxy-Substituenten auf.

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 Y ein kondensiertes bicyclisches Ringsystem, so ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-$, insbesondere $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$, die wie angegeben 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.

Bevorzugt ist Z eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit F, CH_3 oder CF_3 und/oder einfach mit Cl substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Z sind Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$, insbesondere eine Einfachbindung.

Gemäß einer ersten Ausführungsform weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Brücke W auf, die ausgewählt aus der Gruppe $-CR^{6a}R^{6b}-O-$, $-CR^{6a}R^{6b}-NR^{8}-$, $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ und $-NR^{8}-CR^{6a}R^{6b}-$.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Brücke W auf, die $-CR^{7a}=CR^{7c}-$ bedeutet.

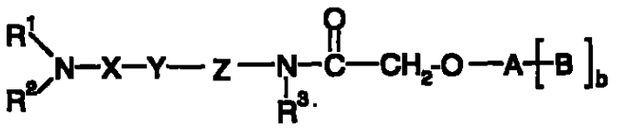
W bedeutet vorzugsweise $-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^{8}-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$, wobei in den beiden zuletzt genannten Bedeutungen jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit F, Cl, CH_3 oder CF_3 substituiert sein können. In den zuvor genannten Bedeutungen $-CH_2-O-$ und $-CH_2-NR^{8}-$ ist die Gruppe A vorteilhaft über ein C-Atom mit der Brücke W verbunden.

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^{8} sind H und Methyl.

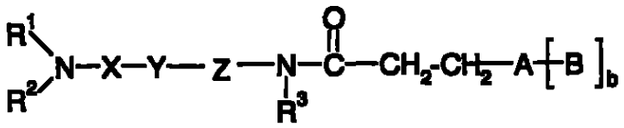
Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe W sind $-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NCH_3-$ und $-CH_2-CH_2-$, insbesondere $-CH_2-O-$.

Besitzt die Gruppe W die zuvor angegebene Bedeutung einer gegebenenfalls substituierten -CH=CH-Brücke, so ist die Gruppe Z vorzugsweise eine Einfachbindung.

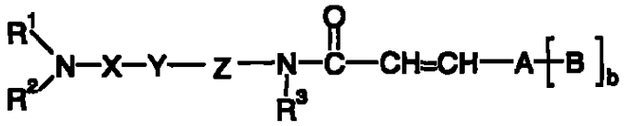
Bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung umfassen daher Verbindungen, die jeweils durch die nachfolgenden Formeln Ia, Ib, Ic und Id beschrieben werden können:



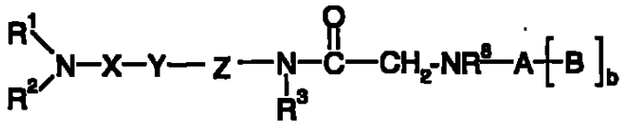
Ia



Ib



Ic



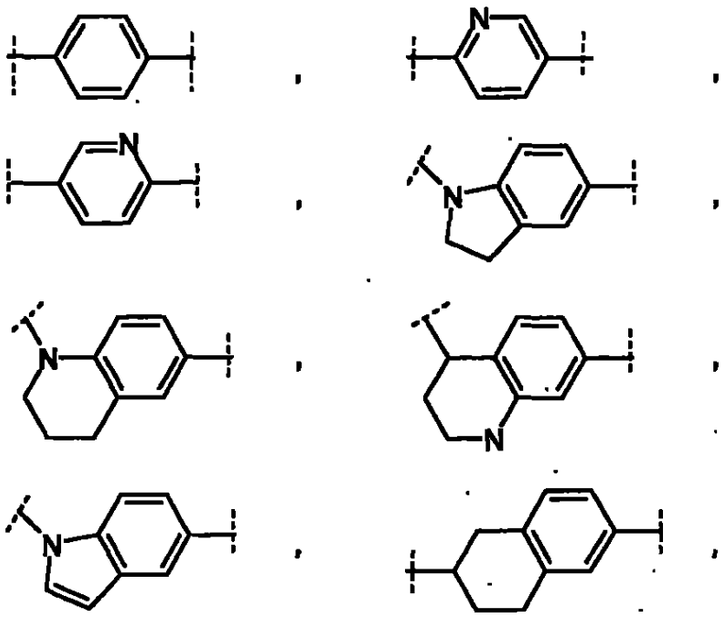
Id

worin R^1, R^2, X, Y, Z, R^3, R^8, A, B und b die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen, insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei R^8 vorzugsweise H oder Methyl bedeutet.

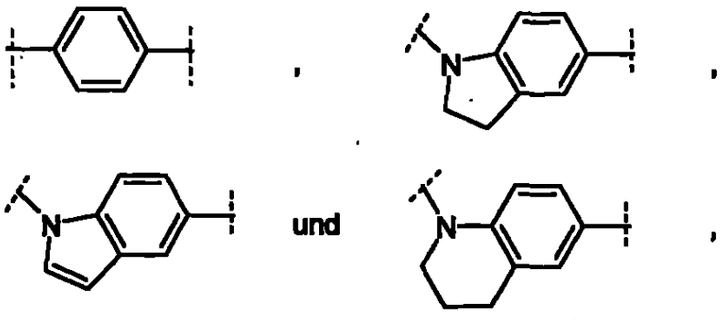
Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl oder Tetrahydro-isochinolinyl, 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



Insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



und

wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} substituiert sein können, im Falle einer Phenylgruppe

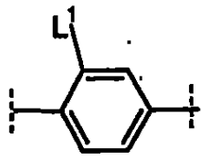
auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

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

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4}-Alkinyl, 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.

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

Ist Y eine Phenyl- oder Pyridinyl-Gruppe, so ist, insbesondere für den Fall, dass die Gruppe W gegebenenfalls substituiertes -CH=CH- oder $-CH_2-CH_2-$ bedeutet, die Phenyl- bzw. Pyridinyl-Gruppe mindestens einfach substituiert.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenylen der Teilformel  , worin L^1 eine der zuvor für R^{20} angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OCH_3, OCF_3, CN oder NO_2, besitzt oder H bedeutet.

Die Gruppe Y weist bevorzugt die Bedeutung monosubstituiertes Phenylen gemäß obiger Teilformel auf, wenn die Brücke W die Bedeutung -CH=CH- besitzt.

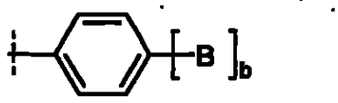
Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe A ist Aryl oder Heteroaryl.

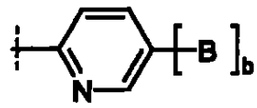
Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

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

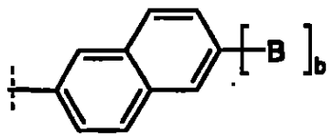
Besitzt b den Wert 1, so ist die Gruppe A vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



,


,



,

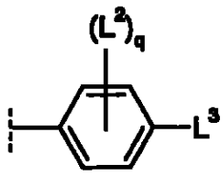
wobei die aufgeführten Gruppen wie angegeben mit R^{20} ein- oder mehrfach substituiert sein können. Die angegebenen Bedeutungen der Gruppe A Phenyl und Pyridyl sind in dem Fall bevorzugt, dass b den Wert 1 besitzt.

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

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy,

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, C_{1-4}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-,

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



worin

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

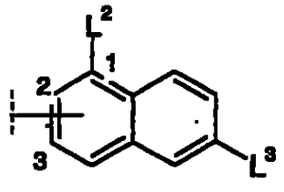
L^3 eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CN, NO_2, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, C_{3-7}-Cycloalkyl-O-, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkoxy, -COO-C_{1-4}-alkyl oder -COOH bedeutet,

q den Wert 0, 1 oder 2 besitzt.

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

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

Die Gruppe A weist bevorzugt die Bedeutung substituiertes Phenyl gemäß obiger Teilformel auf, wobei q den Wert 1 oder 2 besitzt, wenn die Brücke W die Bedeutung -CH=CH-, die Gruppe Y die Bedeutung Phenyl und b den Wert 0 besitzt.

Weiterhin eine bevorzugte Teilformel für A, insbesondere für den Fall, dass b den Wert 0 besitzt, ist  , wobei die Bindung zur Gruppe W über das C-Atom mit der Positionsnummer 2 oder 3 erfolgt.

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

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit R^{20}, eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. 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, 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-, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-, 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, Cyano, CF_3, C_{1-3}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy und Trifluormethoxy.

Die Gruppe B weist bevorzugt die Bedeutung eines mindestens einfach substituierten Phenyl-Rings auf, wenn die Brücke W die Bedeutung -CH=CH-, die Gruppe Y die Bedeutung Phenyl und b den Wert 1 besitzt.

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

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

Die Reste R^{6a}, R^{6b} bedeuten H, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3, vorzugsweise H oder Methyl, insbesondere H.

Die Reste R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} bedeuten H, F, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3, vorzugsweise H oder Methyl, insbesondere H.

Der Rest R^8 bedeutet vorzugsweise H oder Methyl.

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.

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

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

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl und C_{1-4}-Alkoxy. 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, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit 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.

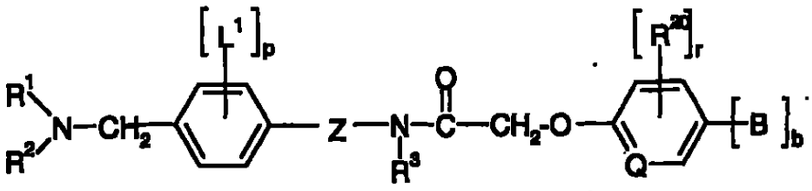
Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

Y Phenyl, 1H-Indolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin gemäß der vorstehend als bevorzugt beschriebenen Bedeutung, insbesondere mit L^1 substituiertes Phenyl gemäß zuvor angegebener Teilformel und/oder

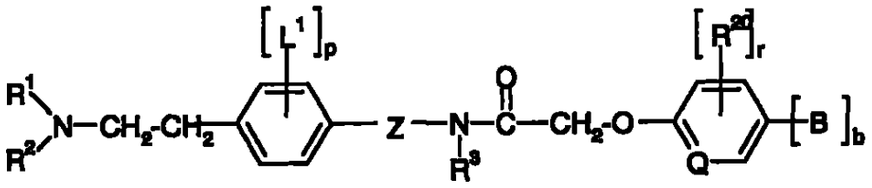
A mit L^2 und L^3 substituiertes Phenyl gemäß der zuvor angegebener Teilformel bedeutet.

Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, X, Y, Z, R^1, R^2, R^3 und W unabhängig voneinander eine oder mehrere der vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

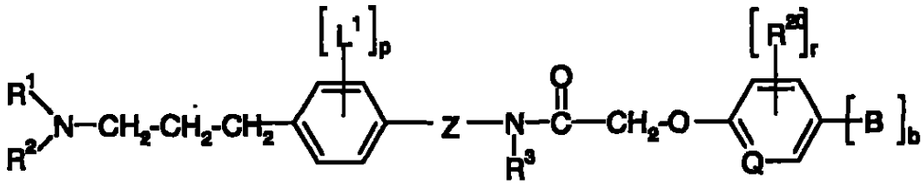
Bevorzugte Gruppen von Verbindungen gemäß dieser Erfindung lassen sich durch folgende Formeln beschreiben



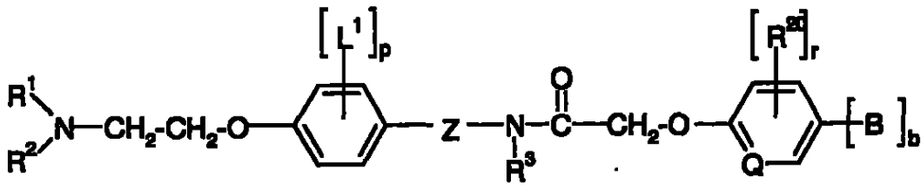
Ia.1



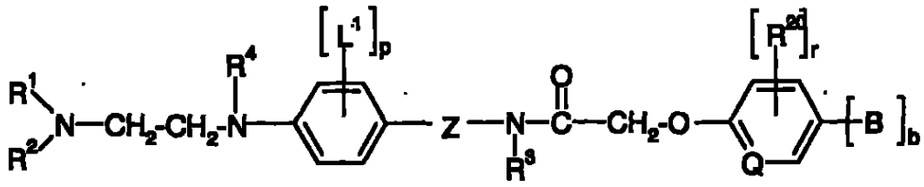
Ia.2



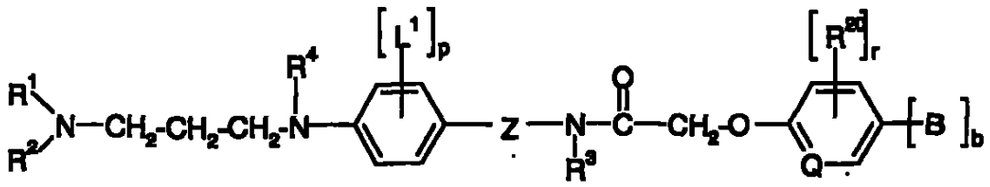
Ia.3



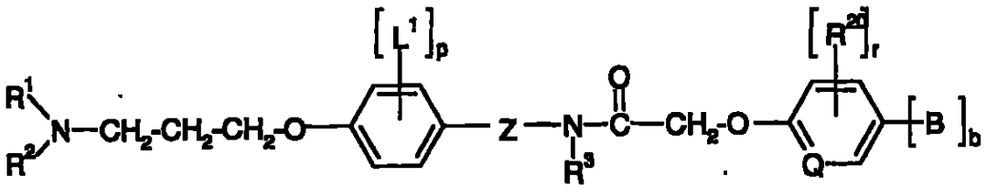
Ia.4



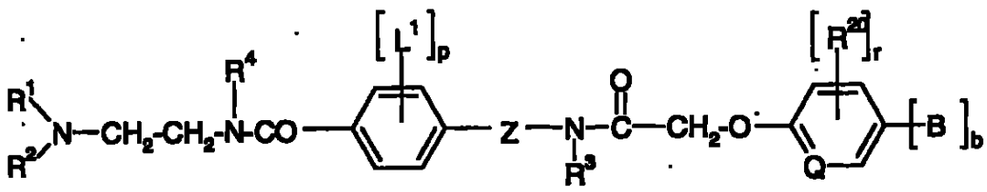
Ia.5



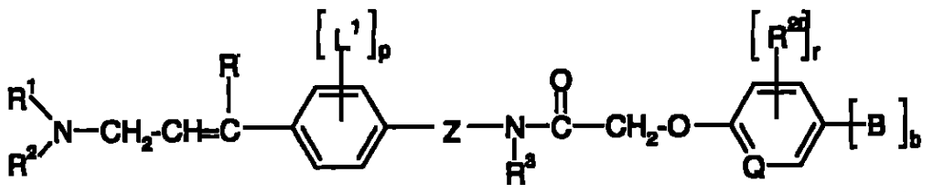
Ia.6



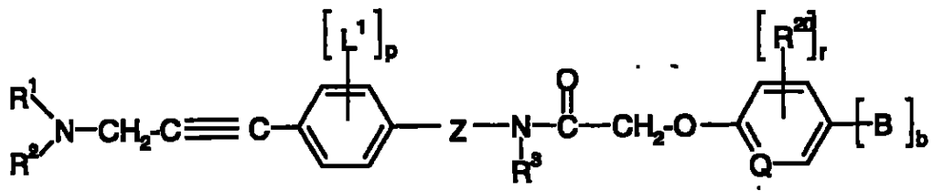
Ia.7



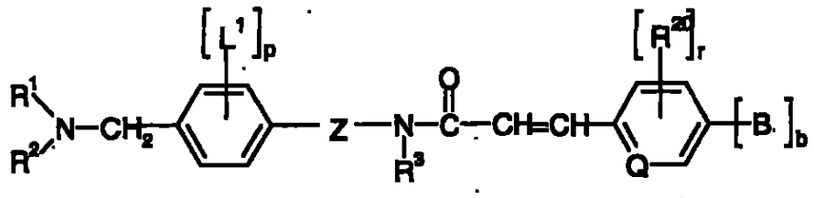
Ia.8



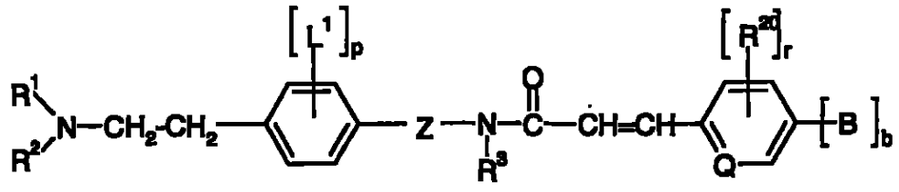
Ia.9



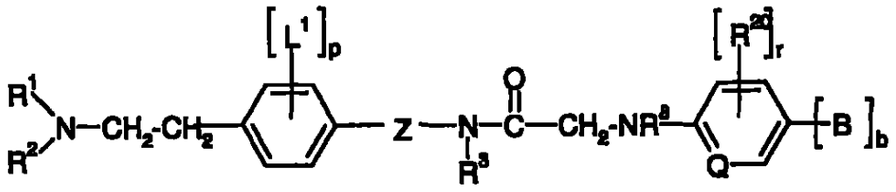
Ia.10



Ia.11



Ia.12



Ia.13

in denen R^1, R^2, Z, R^3, R^4, R^8, R^{20}, B und b die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Z vorzugsweise eine Einfachbindung oder $-CH_2-CH_2-$ bedeutet,

R^3 vorzugsweise H oder Methyl bedeutet,

R^4 vorzugsweise H, C_{1-6}-Alkyl oder C_{2-6}-Alkenyl bedeutet, wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems, besonders bevorzugt unter Ausbildung einer Indol, Dihydroindol, Dihydrochinolin oder Tetrahydrochinolin-Gruppe, verbunden sein kann,

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

B vorzugsweise Aryl oder Heteroaryl, besonders bevorzugt Phenyl, Pyridyl, Furanyl oder Thienyl bedeutet, wobei B ein- oder mehrfach durch R^{20} substituiert sein kann,

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

p den Wert 0 oder 1 besitzt,

R^{20} vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4}-Alkyl, C_{2-6}-Alkenyl, -CHO, Hydroxy, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4}-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-, Cyclo-C_{3-6}-

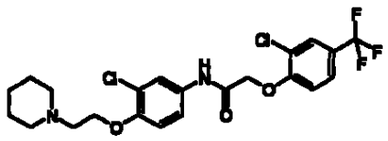
alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-carbonyl-, -CH=N-OH und -CH=N-O-C_{1-4}-alkyl bedeutet,

r den Wert 1, 2 oder 3 und für den Fall, dass b den Wert 1 besitzt, auch 0 und

wobei die Verbindungen gemäß der Maßgaben (M1), (M2) und (M3) nicht umfasst sind.

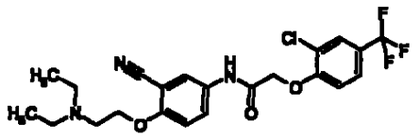
Besonders bevorzugt sind die folgenden Einzelverbindungen:

(1)



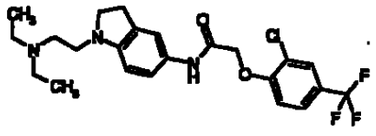
N-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(2)

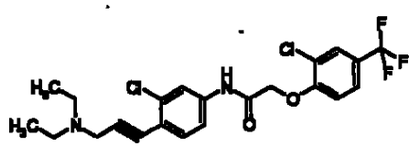


2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-cyano-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

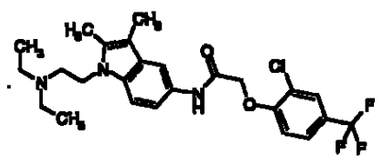
(3)



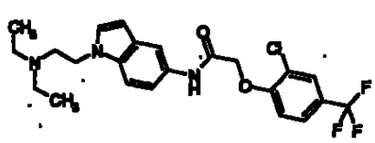
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamid

(4) 

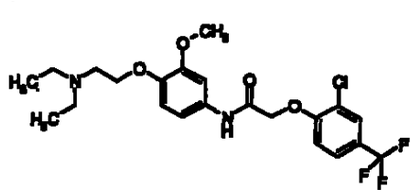
N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(5) 

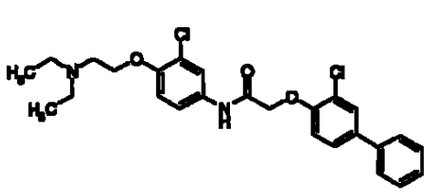
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl]-acetamid

(6) 

2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-acetamid

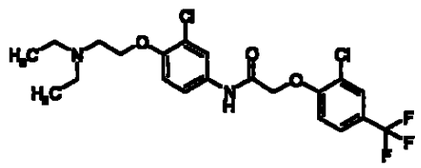
(7) 

2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

(8) 

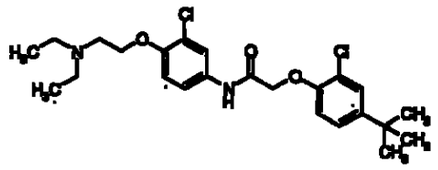
2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(9)



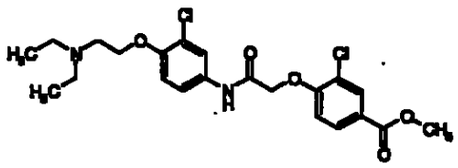
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(10)



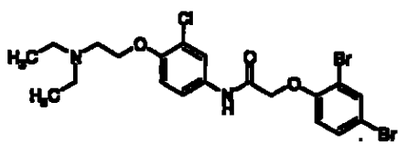
2-(4-tert.-Butyl-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(11)

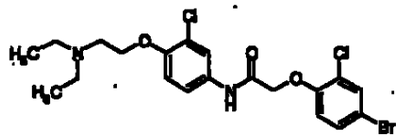


3-Chlor-4-[[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy]-benzoesäure-methylester

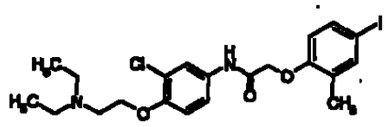
(12)



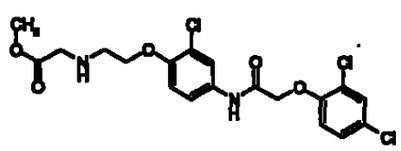
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dibromo-phenoxy)-acetamid

(13) 

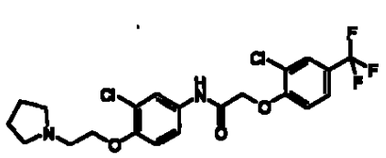
2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(14) 

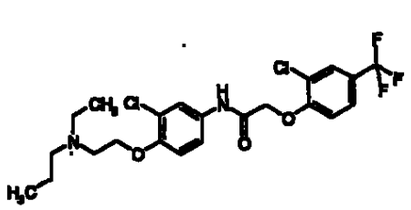
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenoxy)-acetamid

(15) 

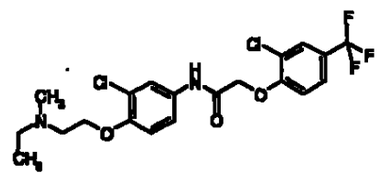
(2-{2-Chlor-4-[2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethylamino)-essigsäure-methylester

(16) 

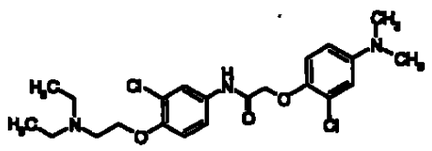
N-[3-Chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(17) 

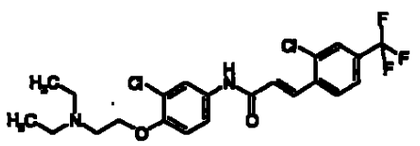
N-[3-Chlor-4-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(18) 

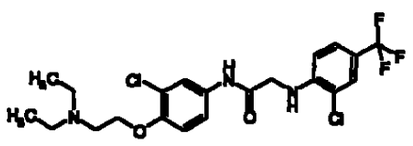
N-[3-Chlor-4-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(19) 

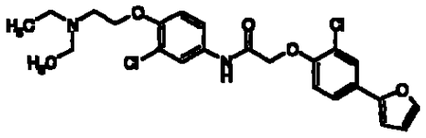
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid

(20) 

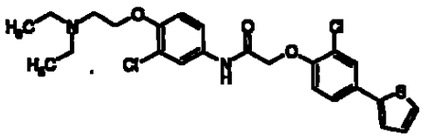
(E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(21) 

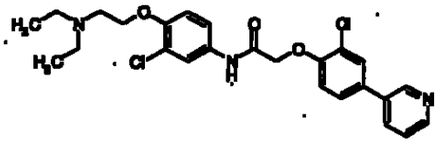
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

(22) 

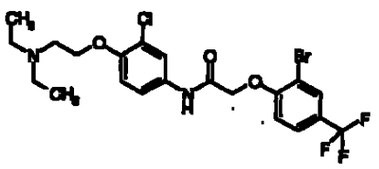
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-acetamid

(23) 

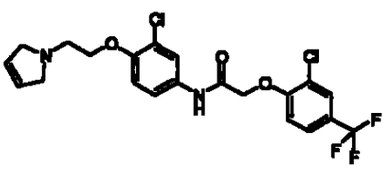
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-acetamid

(24) 

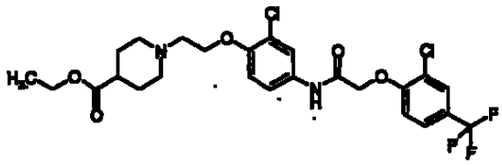
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-acetamid

(25) 

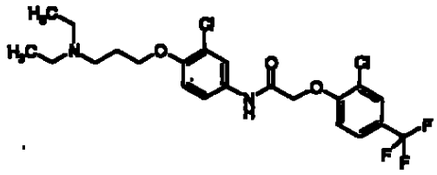
2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(26) 

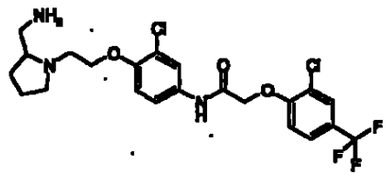
N-[3-Chlor-4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(27) 

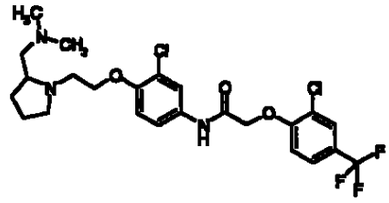
1-(2-[2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester

(28) 

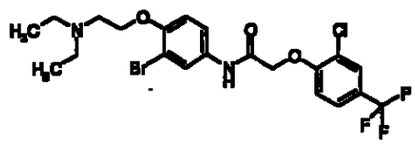
N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(29) 

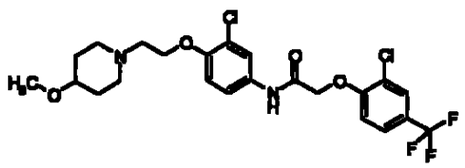
N-{4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(30) 

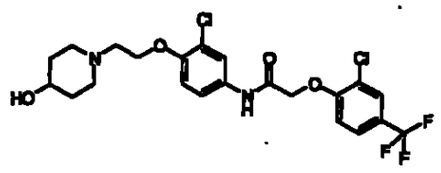
N-[3-Chlor-4-[2-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(31) 

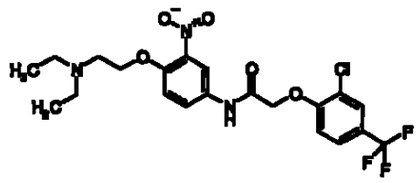
N-[3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(32) 

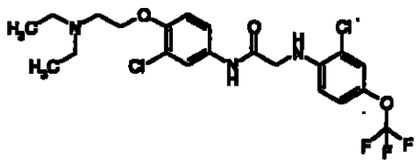
N-[3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(33) 

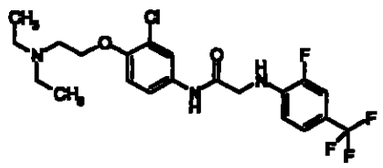
N-[3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(34) 

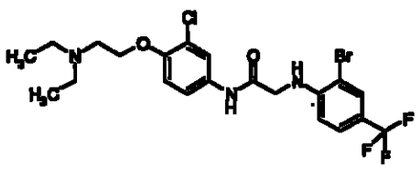
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

(35) 

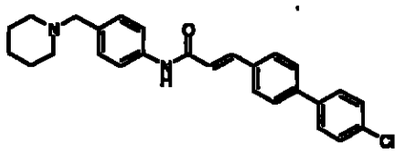
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-phenylamino)-acetamid

(36) 

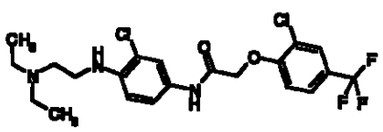
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

(37) 

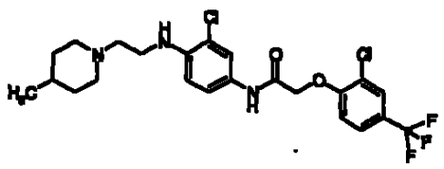
2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(38) 

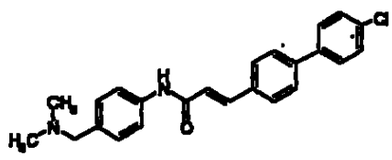
(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

(39) 

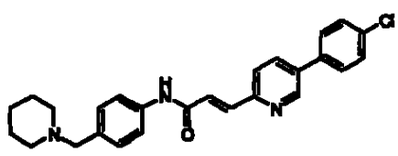
N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(40) 

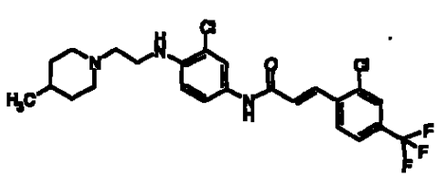
N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(41) 

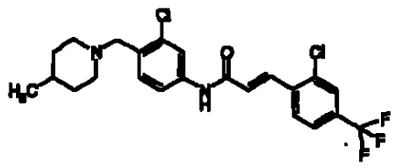
(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

(42) 

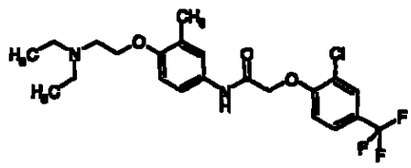
(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

(43) 

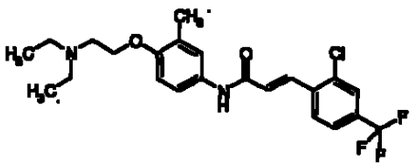
(E)-N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(44) 

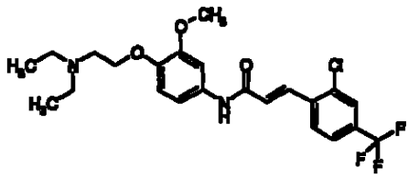
(E)-N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(45) 

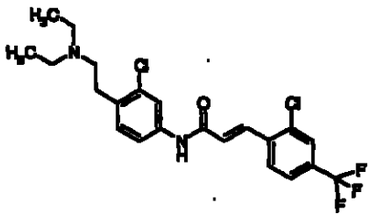
2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acetamid

(46) 

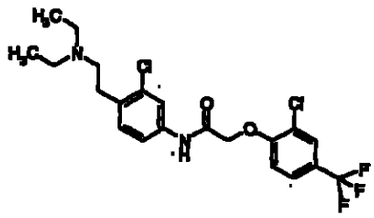
(E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acrylamid

(47) 

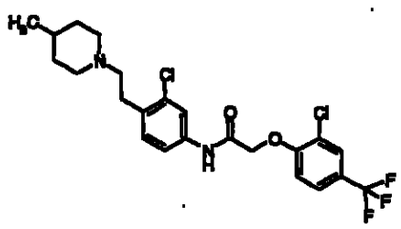
(E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acrylamid

(48) 

(E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(49) 

N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(50) 

N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

einschließlich 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..

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, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinoxilinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

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 "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten

Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

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 in analoger Anwendung zu den nachfolgend näher erläuterten Herstellungsverfahren erhalten, die ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung darstellen. Nachfolgend verwendete Abkürzungen sind in der Einleitung zum experimentellen Teil definiert oder dem Fachmann als solche geläufig. Der in den Reaktionsschemata A, B und C verwendete Begriff Alkyl bedeutet C_{1-4}-Alkyl, sofern nicht anders angegeben.

Enthalten nachfolgend aufgeführte Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte Reste R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, A oder B mit Aminfunktionen, so werden diese vorzugsweise in geschützter Form, beispielsweise mit einer Boc-, Fmoc- oder Cbz-Schutzgruppe, eingesetzt und am Ende der Reaktionen nach Standardmethoden freigesetzt.

Gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema A wird ein Halogenessigsäure-alkylester (A-1), bevorzugt gegebenenfalls substituierter Bromessigsäure-ethylester, mit einer Hydroxy-verbindung (A-2), beispielsweise einem Phenol, in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 2:1 in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit einer geeigneten

Base umgesetzt. Geeignete Basen sind insbesondere tertiäre Amine wie Triethylamin oder Hünigbase sowie Alkalicarbonate, beispielsweise Kaliumcarbonat. Die Reaktionen erfolgen in einem geeigneten Lösungsmittel, wobei bevorzugt DMF verwendet wird.

Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 4 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von RT bis 120 °C, bevorzugt 60 °C bis 100 °C.

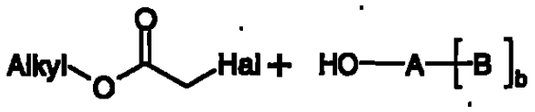
Die so erhaltenen Aryloxy-essigsäure-alkylester (A-3) werden nach Aufreinigung zur entsprechenden Aryloxy-essigsäuren (A-4) hydrolysiert. Die Reaktion wird bevorzugt in Ethanol-Wasser-Gemischen in Anwesenheit von einem Überschuss Alkalihydroxiden, beispielsweise 2-5 äquiv. Natriumhydroxid, durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 1 bis 4 Stunden in einem Temperaturbereich von RT bis 80 °C.

Die Aryloxy-essigsäuren (A-4) werden nach der Aufreinigung mit einem Anilin (A-5) zum Amid (A-6) gekuppelt. Die dazu notwendige Aktivierung der Essigsäure erfolgt bevorzugt über ein gemischtes Anhydrid oder mit Hilfe von Kupplungsreagenzien.
Das gemischte Anhydrid der jeweiligen Aryloxy-essigsäure (A-4) wird bevorzugt durch Reaktion der Essigsäure mit einem Überschuss Chlorameisensäure-alkylester, bevorzugt Chlorameisensäure-isopropylester in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:1.2, hergestellt. Als Basen werden bevorzugt tertiäre Amine, beispielsweise N-Methylmorpholin, verwendet, die äquimolar zum jeweiligen Chlorameisensäure-alkylester eingesetzt werden.
Die Umsetzung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen zwischen -10 °C und -5 °C durchgeführt und erfolgt in einem Zeitraum von 10 bis 30 Minuten.

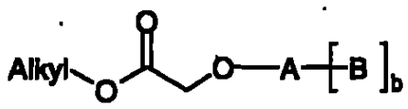
Das so erhaltene gemischte Anhydrid wird bevorzugt ohne weitere Reinigung mit einer Amin-Verbindung (A-5), beispielsweise einem Anilin, umgesetzt. Das Anilin wird im Überschuss zur jeweiligen Essigsäure (A-4), bevorzugt 5-10 mol%, eingesetzt.
Die Umsetzung wird beispielsweise bei RT in einem Zeitraum von 1 bis 4 Stunden durchgeführt. Eine weitere bevorzugte Umsetzung liefert das Amid (A-6) durch Kupplung des Anilins (A-5) mit der entsprechenden Aryloxy-essigsäure (A-4) mit Hilfe von Peptidkupplungsreagentien in einem geeigneten Lösungsmittel unter Verwendung einer geeigneten Base. Die Aryloxy-essigsäure (A-4) und ein Anilin (A-5) werden

bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1.5:1 bis 1:1.5 eingesetzt. Als Peptidkupplungsreagens wird beispielsweise TBTU verwendet, wobei dieses äquimolar oder im Überschuss, bevorzugt äquimolar bis 50 mol% Überschuss, eingesetzt wird. Alternativ kann die Umsetzung auch in Gegenwart einer zum TBTU äquimolaren Menge an HOBt durchgeführt werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind THF und DMF in einem Temperaturbereich von RT bis 80 °C, bevorzugt RT bis 40 °C. Als Basen werden bevorzugt tertiäre Amine wie Triethylamin oder Hünigbase eingesetzt.

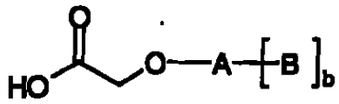
Reaktionsschema A: (W in der Bedeutung $-CH_2-O-$)



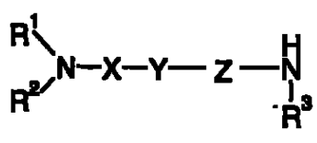
(A-1) (A-2)



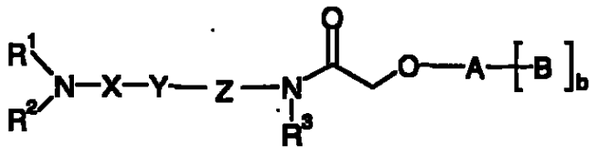
(A-3)



(A-4)



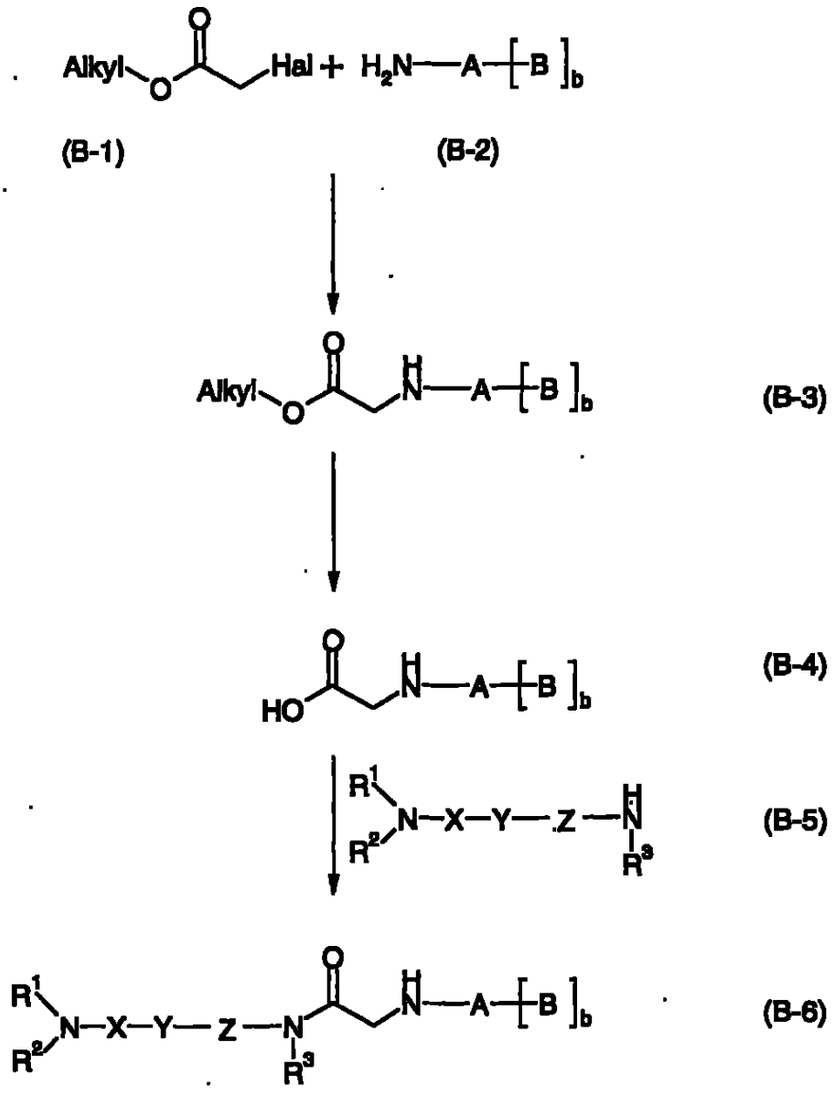
(A-5)



(A-6)

Gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema B wird ein Halogenessigsäure-alkylester (B-1), bevorzugt Bromessigsäure-ethylester, mit einer Amin-Verbindung (B-2), beispielsweise einem Anilin, im Überschuss, bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1.2:1, in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit einer geeigneten Base umgesetzt. Geeignete Basen sind insbesondere tertiäre Amine wie Hünigbase. Als Lösungsmittel wird bevorzugt Hünigbase, DMF oder deren Gemische verwendet. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 4 bis 48 Stunden in einem Temperaturbereich von 90 °C und 130 °C. Die weitere Umsetzung des Arylamino-essigsäure-ethylesters (B-3) erfolgte analog zum allgemeinen Reaktionsschema A durch Hydrolyse zur Arylamino-essigsäure (B-4). Das Amid (B-6) wird bevorzugt aus der Essigsäure (B-4) und dem Anilin (B-5) unter Verwendung von TBTU und einer geeigneten Base in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt. Die Aryloxy-essigsäure (B-4) und das Anilin (B-5) werden bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1.5:1 bis 1:1.5 eingesetzt. Als Peptidkupplungsreagens wird beispielsweise TBTU verwendet, wobei dieses äquimolar oder im Überschuss, bevorzugt äquimolar bis 50 mol% Überschuss, eingesetzt wird. Bevorzugtes Lösungsmittel ist DMF in einem Temperaturbereich von RT bis 80 °C, bevorzugt RT bis 40 °C. Als Basen werden bevorzugt tertiäre Amine wie Hünigbase eingesetzt.

Reaktionsschema B: (W in der Bedeutung $-CH_2-NR^6-$ am Beispiel $R^6 = H$)

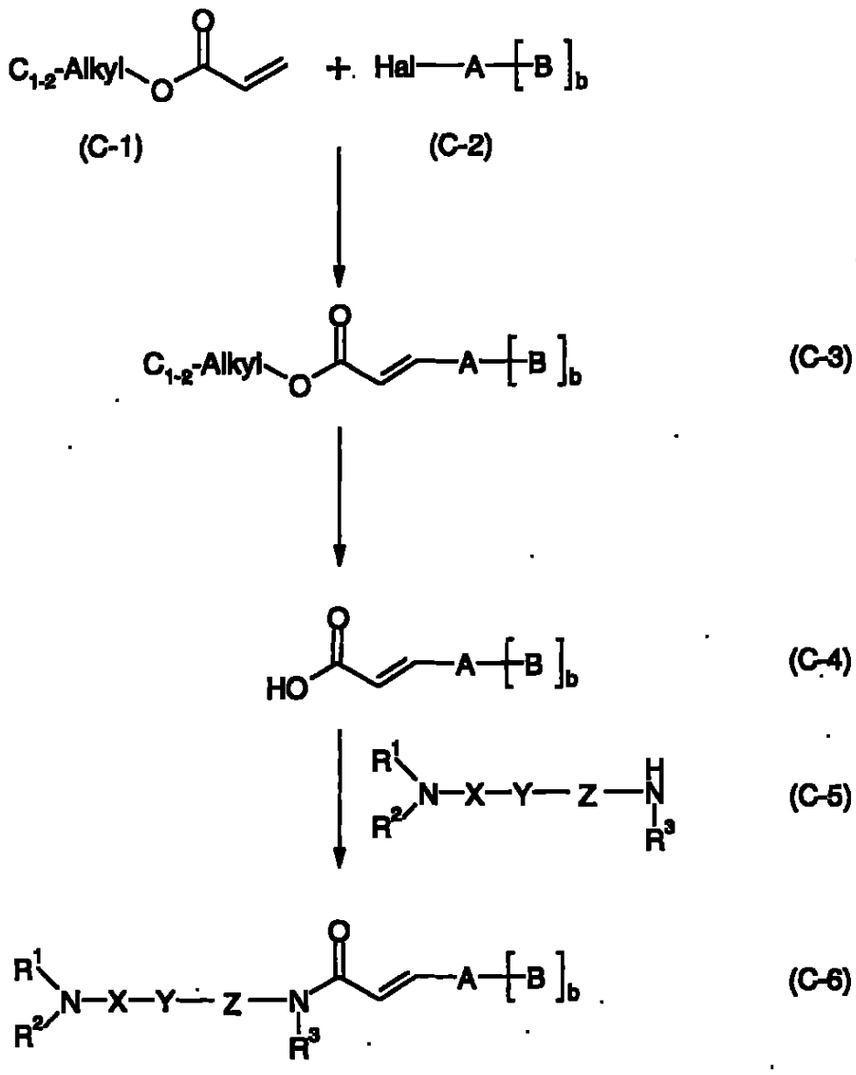


Gemäß Reaktionsschema C wird ein Acrylsäureester (C-3), beispielweise ein gegebenenfalls substituierter Phenylacrylsäure-ethylester, durch Palladium-katalysierte Umsetzung eines Acrylsäure-alkylesters (C-1) und einem (Hetero)Arylhalogenid (C-2) hergestellt. Bevorzugt werden (Hetero)Arylbromide und (Hetero)Aryliodide (C-2) im Überschuss zur Acrylsäure, bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:1.5, in die Reaktion eingesetzt. Als Lösungsmittel kann beispielsweise Acetonitril bei 80 °C verwendet werden. Als Palladiumkatalysator wird bevorzugt Palladium(II)acetat (1 mol%) in Kombination mit Tri-o-tolylphosphin (3 bis 4 mol%) verwendet. Geeignete Basen sind tertiäre Amine wie Triethylamin.

Der Acrylsäureester (C-3) wird nach Aufreinigung zur entsprechenden Acrylsäure (C-4) hydrolysiert. Die Reaktion wird bevorzugt in Ethanol-Wasser-Gemischen in Anwesenheit von Alkalihydroxiden wie Natriumhydroxid (200-300 mol%) durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von 1 bis 4 Stunden bei Raumtemperatur.

Die Acrylsäure-Verbindung (C-4) wird nach der Aufreinigung mit einer Amin-Verbindung (C-5), beispielsweise einem Anilin, zum Acrylamid (C-6) gekuppelt. Die dazu notwendige Aktivierung der Acrylsäure (C-4) erfolgt analog zum allgemeinen Reaktionsschema A bevorzugt über ein gemischtes Anhydrid oder mit Hilfe von Kupplungsreagenzien wie TBTU oder TBTU in Kombination mit HOBt.

Reaktionsschema C: (W in der Bedeutung -CH=CH-)



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 Säulen-

chromatographie 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, besonders 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, hyperphyseäler 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 Demantia 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, Encephalomhagie, 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 Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch

105

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 Hyperlipidemie, 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 Sektretionsbeschleunigern 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.

β3 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-50i, 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 Glukogon 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, Kalzium 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 Kalzium 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 Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Obesitas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere 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.

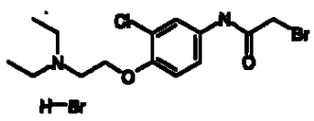
Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

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

TEBAC	Triethylbenzylammoniumchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
→*	kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

Synthese von Zwischenprodukten

Zwischenprodukt 1:



Z1a) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin-hydrobromid

Zu einer Lösung von 50.00 g (0.288 mol) 2-Chlor-4-nitro-phenol und 60.23 g (0.350 mol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin in 700 mL DMF wurde 40.00 g (1.00 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde aus EtOAc umkristallisiert und die Mutterlauge i. vac. eingeengt. Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 10:0 → 9:1) ergab das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 29.00 g (37 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272.734)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 273/275

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 273/275 (Cl)

Z1b) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Suspension von 20.00 g (358 mmol) Eisenpulver und 20 g (73.33 mmol) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin in 200 mL EtOH wurde eine Lösung von 100 mL konz. wässriger HCl in 100 mL EtOH zugetropft, wobei die Temperatur durch Eiskühlung unter 20 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten gerührt, mit 10% wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Produkt wurde unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Ausbeute: 17.40 g (98 % der Theorie)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242.751)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 243/245

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 243/245 (Cl)

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Z1c) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid

Zu einer Lösung von 5.00 g (21.00 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin in 100 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von 1.86 mL (21.00 mmol) Bromacetylbromid in 10 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch wurde 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Dichlormethan und MTBE gewaschen und bei 40 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 8.20 g (89 % der Theorie)

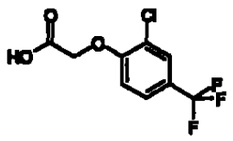
$C_{14}H_{21}BrClN_2O_2 * Br$ (M= 444.597)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 363/365/367

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 363/365/367 (BrCl)

HPLC-MS: 4.25 Min. (Stable Bond C18; 3.5 µm; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 → 1:9:0.01 über 9 min)

Zwischenprodukt 2:



Z2a) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 20.00 g (0.102 mol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenol und 11.36 mL (0.102 mol) Brom-essigsäure-ethylester in 300 mL DMF wurde 28.19 g (0.204 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 7 Stunden bei 60 °C und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit EtOAc versetzt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 23.79 g (83% der Theorie)

$C_{11}H_{10}ClF_3O_3$ (M= 282.649)

Ber. Molpeak $(M+Na)^+$: 305/307

gef.: Molpeak $(M+Na)^+$: 305/307 (Cl)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 4:1)

Z2b) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure

Zu einer Lösung von 23.97 g (0.084 mol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester in 200 mL EtOH wurde 84 mL 2 M wässrige NaOH zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser verdünnt und mit 2 M wässriger HCl angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 70 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.33 g (58 % der Theorie)

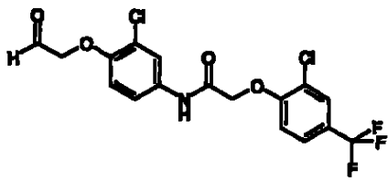
$C_9H_6ClF_3O_3$ (M= 254.595)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 253/255

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 253/255 (Cl)

R_f-Wert: 0.04 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

Zwischenprodukt 3:



Z3a) 2-Chlor-1-(2,2-diethoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol

Zu einer Suspension von 22.80 g (0.165 mol) Kaliumcarbonat in 250 mL DMF wurde 26.56 g (0.150 mol) 2-Chlor-4-nitrophenol und 24.25 mL (0.150 mol) 2-Brom-1,1-diethoxy-ethan zugegeben und das Gemisch 24 Stunden auf 140 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 L Wasser verdünnt und mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 32.10 g (74 % der Theorie)

$C_{12}H_{16}ClNO_5$ (M= 289.718)

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan / Cyclohexan / EtOAc 1:4:1)

Z3b) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Suspension von 1.50 g Pd/C (10 %) in 500 mL EtOAc wurde 30 g (0.104 mol) 2-Chlor-1-(2,2-diethoxy-ethoxy)-4-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch wurde 2 Stunden bei 20 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 27.00 g (quantitative Ausbeute)

$C_{12}H_{18}ClNO_3$ (M= 259.735)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 260/262

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 260/262 (Cl)

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z3c) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 6.365 g (0.025 mol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Zwischenprodukt 2b) in 100 mL abs. THF wurde 4.495 g (0.028 mol) CDI zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei 50 °C gerührt. 6.494 g (0.025 mol) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin wurde zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und 1 Stunde gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 11.40 g (92 % der Theorie)

$C_{21}H_{22}Cl_2F_3NO_5$ (M= 496.314)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 494/496/498

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 494/496/498 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

Z3d) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 11.40 g (0.023 mol) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid in 130 mL Chloroform wurde bei 0 °C 40 mL Wasser und 130 mL TFA zugegeben und das Gemisch 3.5 Stunden bei 0 °C und 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wäßriger

117

Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 8.40g (86 % der Theorie)

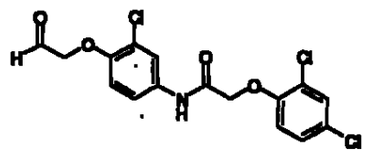
$C_{17}H_{12}Cl_2F_3NO_4$(M= 422.191)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 421/423/425

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 421/423/425 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel, Petrolether /EtOAc 3:2)

Zwischenprodukt 4:



Z4a) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 0.50 g (2.16 mmol) 3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z3b) und 0.74 mL (4.32 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 10 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von 0.57 g (2.38 mmol) (2,4-Dichlor-phenoxy)-acetylchlorid in 4 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 1 Stunde bei 0 °C gerührt. MeOH wurde zugegeben und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Das Produkt wurde mit MeOH gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.74 g (79% der Theorie)

$C_{18}H_{18}Cl_3NO_5$ (M= 434.70)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 432/434/436

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 432/434/436 (Cl_3)

HPLC-MS: 5.00 Min. (Devosil RPAqueous; 30-100% Wasser / Acetonitril 70:30 → 0:100 in 5 Min.)

Z4b) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 50 mg (0.011 mmol) N-[3-Chlor-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid in 2 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C 2 mL TFA und 0.15 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 3.5 Stunden gerührt. 200 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Dichlormethan

erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / Hexan 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (89 % der Theorie)

$C_{16}H_{12}Cl_3NO_4$ (M= 388.63)

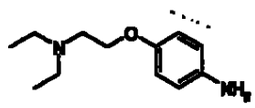
Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 386/388/390

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 386/388/390 (Cl_3)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Hexan / EtOAc 3:2)

HPLC-MS: 4.56 Min. (Devosil RPAqueous; 5-100% Wasser / Acetonitril 70:30 → 0:100 in 5 Min.)

Zwischenprodukt 5:



Z5a) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 1.04 g (7.5 mmol) 4-Nitrophenol in 20 mL DMF wurde unter Argonatmosphäre 2.07 g (15.0 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 20 Minuten bei 80 °C gerührt. 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid wurde zugegeben und das Gemisch 8 Stunden bei 90 °C gerührt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.59 g (89% der Theorie)

$C_{12}H_{18}N_2O_3$ (M= 238.28)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 239

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 239

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc)

Z5b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Suspension von 130 mg Pd/C (10 %) in 20 mL MeOH wurde 2.6 g (10.9 mmol) Diethyl-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch wurde 4 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 2.19 g (96% der Theorie)

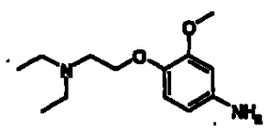
$C_{12}H_{20}N_2O$ (M= 208.30)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 209

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 209

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 6:



Z6a) Diethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.27 g (7.5 mmol) 2-Methoxy-4-nitro-phenol und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 1.01 g (50 % der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_4$ (M= 268.31)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 269

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 269

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc)

Z6b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin

Zu einer Suspension von 1.00 g (17.9 mmol) Eisenpulver in 7 mL EtOH wurde 0.77 g (2.87 mmol) Diethyl-[2-(2-methoxy-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei RT gerührt. 6.6 mL konz. wässrige HCl wurde innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Gemisch 1 Stunde gerührt. 100 mL 2 M Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.62 g (92 % der Theorie)

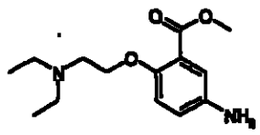
$C_{13}H_{22}N_2O_2$ (M= 238.33)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 269

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 269

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 7:



Z7a) 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-methylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.48 g (7.5 mmol) 2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure-methylester und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 0.81 g (40 % der Theorie)

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (M= 296.32)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 297

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 297

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

Z7b) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-methylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5b ausgehend von 400 mg (1.35 mmol) 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-5-nitro-benzoesäure-methylester erhalten.

Ausbeute: 0.35 g (97 % der Theorie)

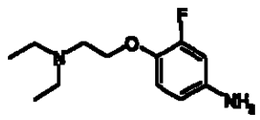
$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (M= 266.34)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 267

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 267

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 8:



Z8a) Diethyl-[2-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 1.18 g (7.5 mmol) 2-Fluor-4-nitro-phenol und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

121

Ausbeute: 1.65 g (86 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}FN_2O_3$ (M= 256.27)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 257

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 257

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, EtOAc)

Z8b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-fluor-phenylamin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z6b ausgehend von 0.68 g (2.65 mmol) Diethyl-[2-(2-fluor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin erhalten.

Ausbeute: 0.60 g (quantitative Ausbeute)

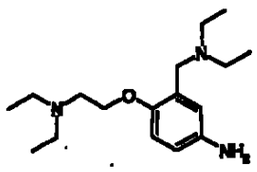
$C_{12}H_{19}FN_2O$ (M= 226.29)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 227

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 227

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 9:



Z9a) (3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.74 mmol) 4-Amino-2-diethylaminomethyl-phenol und 0.52 mL (3.74 mmol) Triethylamin in 20 mL abs. THF wurde bei 80 °C eine Lösung von 0.90 g (4.11 mmol) Boc-Anhydrid in 20 mL THF zugegeben und das Gemisch 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (94 % der Theorie)

$C_{16}H_{26}N_2O_3$ (M= 294.39)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 295

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 295

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, EtOAc)

122

Z9b) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 2.21 g (7.5 mmol) (3-Diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 1.72 g (10.0 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 0.88 g (30 % der Theorie)

$C_{22}H_{39}N_3O_3$ (M= 393.56)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 394

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 394

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z9c) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 0.18 g (0.457 mmol) [4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-diethylaminomethyl-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 5 mL Chloroform wurde 5 mL TFA zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. 100 mL 2 M wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.13 g (97 % der Theorie)

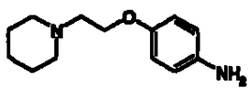
$C_{17}H_{31}N_3O$ (M= 293.45)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 294

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 294

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1)

Zwischenprodukt 10:



Z10) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin

Zu einer Lösung von 4.0 g (27.86 mmol) 4-Amino-2-chlorphenol und 5.1 g (27.86 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-piperidin in 50 mL Acetonitril wurde 15.4 g (111.00 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch wurde 48 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und die

123

wässriger Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

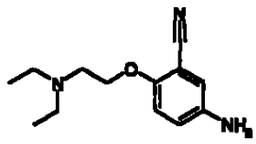
Ausbeute: 77 mg (61 % der Theorie)

$C_{13}H_{19}ClN_2O$ (M= 254.762)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 255/257

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 255/257 (Cl)

Zwischenprodukt 11:



Z11a) 2-Hydroxy-5-nitro-benzonitril

Zu einer Lösung von 50 g (0.416 mol) 2-Hydroxy-benzonitril in 150 mL konz. Essigsäure wurde bei 45-50 °C eine Lösung von 36.0 mL 65% wässriger Salpetersäure in 50 mL konz. Essigsäure zugetropft und das Gemisch 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 400 mL Wasser verdünnt und der gebildete Niederschlag abfiltriert (Gemisch aus o- und p-substituiertem Produkt). Die Mutterlauge wurde mit 1 L Eiswasser verdünnte und der gebildete Niederschlag abfiltriert (Produkt). Das Produkt-Gemisch wurde in Dichlormethan / MeOH gelöst und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 10:0 → 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 25.22 g (37 % der Theorie)

$C_7H_4N_2O_3$ (M= 164.122)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 163

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 163

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z11b) 5-Amino-2-hydroxy-benzonitril

Zu einer Suspension von 0.45 g Pd/C (10 %) in 45 mL EtOAc wurde 4.50 g (27.00 mmol) 2-Hydroxy-5-nitro-benzonitril zugegeben und das Gemisch wurde 1.5 Stunden

bei 3 bar H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und der Rückstand i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 3.40 g (94 % der Theorie)

$C_7H_8N_2O$ (M= 134.139)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 133

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 133

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z11c) 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzonitril

Zu einer Lösung von 2.683 g (0.020 mol) 5-Amino-2-hydroxy-benzonitril und 3.786 g (0.022 mol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 100 mL abs. Acetonitril wurde 11.06 g (0.080 mol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Extrakte mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.80 g (17 % der Theorie)

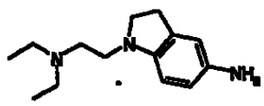
$C_{13}H_{19}N_3O$ (M= 233.316)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 234

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 234

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Zwischenprodukt 12:



Z12a) Diethyl-[2-(5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 0.477 g (2.905 mmol) 5-Nitro-2,3-dihydro-1H-indol und 0.500 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat

125

getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.14 g (18 % der Theorie)

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (M= 263.342)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 264

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 264

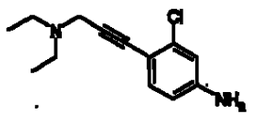
R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

Z12b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylamin

Zu einer Suspension von 50 mg Raney-Ni in 5 mL MeOH wurde 140 mg (0.532 mmol) Diethyl-[2-(5-nitro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT und 20 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt (siehe Beispiel 12).

Ausbeute: 80 mg (64 % der Theorie)

Zwischenprodukt 13:



Z13a) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu 25.00 g (0.106 mol) 4-Brom-3-chlor-nitrobenzol, 43.7 mL (0.315 mol) Triethylamin, 10.40 g (0.009 mol) Tetrakis[triphenylphosphin]-palladium(II) und 1.71 g (0.009 mol) Kupfer(I)-Iodid in 250 mL Acetonitril 12.5 mL (0.090 mol) 3-N,N-Diethylamino-propin zugegeben und das Gemisch 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, mit EtOAc versetzt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 10:0 → 4:1) gefolgt von einer Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 15.0 g (62 % der Theorie)

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 266.730)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 267/269

126

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 267/269 (Cl)

Z13b) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenylamin

Zu einer Suspension von 4.189 g (75.00 mmol) Eisenpulver und 2.00 g (7.50 mmol) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin in 20 mL EtOH wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 15 mL konz. wässrige HCl in 15 mL EtOH zugegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

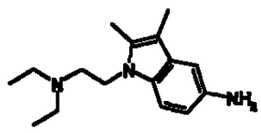
Ausbeute: 0.45 g (25 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}ClN_2$ (M= 236.747)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 237/239

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 237/239 (Cl)

Zwischenprodukt 14:



Z14a) [2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 0.553 g (2.905 mmol) 2,3-Dimethyl-5-nitro-1H-indol und 0.500 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.15 g (18 % der Theorie)

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ (M= 289.3812)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 290

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

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1)

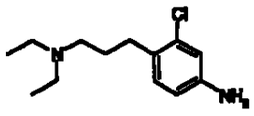
127

Z14b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-ylamin

Zu einer Suspension von 100 mg Raney-Ni in 5 mL MeOH wurde 150 mg (0.518 mmol) [2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-diethyl-amin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT und 20 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt (siehe Beispiel 5).

Ausbeute: 100 mg (74 % der Theorie)

Zwischenprodukt 15:



Z15) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyl)-phenylamin

Zu einer Suspension von 0.50 g Raney-Ni in 50 mL abs. MeOH wurde 2.00 g (7.498 mmol) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenylamin (Zwischenprodukt Z13b) zugegeben und das Gemisch 2.5 Stunden bei RT und 50 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

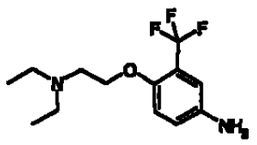
Ausbeute: 0.90 g (50 % der Theorie)

$C_{13}H_{21}ClN$ (M= 240.779)

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

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

Zwischenprodukt 16:



Z16a) Diethyl-[2-(4-nitro-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-amin

128

Zu einer Lösung von 4.10 g (20.00 mmol) 4-Nitro-2-trifluormethyl-phenol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4660-4662.) in 40 mL DMF wurde 5.60 g (40.00 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch auf 80 °C erhitzt. Eine Lösung von 3.5 g (20.00 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchorid-hydrochlorid in 10 mL DMF wurde zugetropft und das Gemisch weitere 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL ges. wässriger NaCl-Lösung verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 7.5 g (80 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}F_3N_2O_3$ (M= 306.287)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 307

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 307

Z16b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylamin

Zu einer Suspension von 0.50 g Pd/C (10 %) in EtOAc wurde 7.0 g (22.854 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylamin zugegeben und das Gemisch 6 Stunden bei 50 °C und 50 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. MTBE wurde zugegeben und die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeengt.

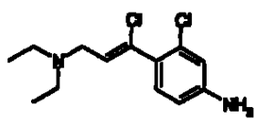
Ausbeute: 4.40 g (70 % der Theorie)

$C_{13}H_{19}F_3N_2O$ (M= 276.304)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 277

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 277

Zwischenprodukt 17:



Z17) 3-Chlor-4-((Z)-1-chlor-3-diethylamino-propenyl)-phenylamin

Zu einer Suspension von 2.20 g (75.00 mmol) Eisenpulver und 2.20 g (8.25 mmol) [3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-ynyl]-diethyl-amin (Zwischenprodukt Z13a) in 20 mL

129

EtOH wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 15 mL konz. wässrige HCl in 15 mL EtOH zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL 10 % wässriger Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 1.70 g (75 % der Theorie)

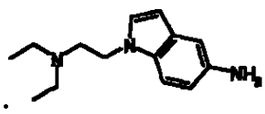
$C_{13}H_{18}Cl_2N_2$ (M= 273.208)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 273/275/277

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 273/275/277 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Zwischenprodukt 18:



Z18a) Diethyl-[2-(5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 0.47 g (2.905 mmol) 5-Nitro-1H-indol und 0.50 g (2.905 mmol) N,N-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid in 5 mL DMF wurde 1.00 g (7.262 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.65g (86 % der Theorie)

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (M= 261.326)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 262

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 264

Z18b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-ylamin

Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 10 mL MeOH wurde 650 mg (2.487 mmol) Diethyl-[2-(5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-amin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

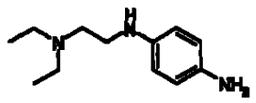
Ausbeute: 520 mg (90 % der Theorie)

130

$C_{14}H_{21}N_3$ (M= 231.344)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 232 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 232

Zwischenprodukt 19:



Z19a) N'-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethane-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (5.795 mmol) 2-Chlor-4-nitro-phenylamin, 2.995 g (17.384 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin und 0.66 g (2.898 mmol) TEBAC in 50 mL Toluol wurde 25 mL 50 % wässrige KOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 5 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.2 g (76 % der Theorie)

$C_{12}H_{18}ClN_3O_2$ (M= 271.749)

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

Z19b) N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzene-1,4-diamin

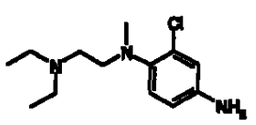
Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 20 mL MeOH wurde 1.20 mg (4.416 mmol) N'-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 800 mg (87 % der Theorie)

$C_{12}H_{21}N_3$ (M= 207.321)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 207 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 207

Zwischenprodukt 20:

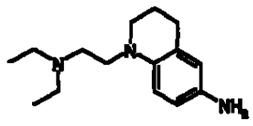


131

Z20a) N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N',N'-diethyl-N-methyl-ethane-1,2-diamin
Zu einer Lösung von 1.085 g (6.181 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol und 1.03 mL (7.417 mmol) Triethylamin in 20 mL THF wurde 1.00 mL (6.181 mmol) N,N-Diethyl-N'-methyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.
Ausbeute: 1.60 mg (91 % der Theorie)
$C_{13}H_{20}ClN_3O_2$ (M= 285.776)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 286/288
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 286/288 (Cl)

Z20b) 2-Chlor-N'-(2-diethylamino-ethyl)-N'-methyl-benzene-1,4-diamin
Zu einer Suspension von 200 mg Raney-Ni in 20 mL MeOH wurde 1.60 mg (5.599 mmol) N-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N',N'-diethyl-N-methyl-ethane-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT und 20 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.
Ausbeute: 1.30 mg (91 % der Theorie)
$C_{13}H_{22}ClN_3$ (M= 255.793)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 256/258
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 256/258

Zwischenprodukt 21:



Z21a) N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-2,2,2-trifluor-acetamid
Zu einer Lösung von 3.00 g (12.284 mmol) 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, 6.342 g (36.852 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin und 1.68 g (7.370 mmol) TEBAC in 100 mL Toluol wurde 50 mL 50 % wässrige KOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit EtOAc

132

erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.75 g (18 % der Theorie)

$C_{17}H_{24}F_3N_3O$ (M= 343.396)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 344

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 344

Z21b) 1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ylamin

Zu einer Lösung von 0.75 g (2.184 mmol) N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl]-2,2,2-trifluor-acetamid in 5 mL MeOH wurde bei 0 °C 1.1 mL 6 M wässrige NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 15 Minuten bei 0 °C und 1 Stunde bei RT gerührt.. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, ges. wässrige Natriumbicarbonat-Lösung zugegeben und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

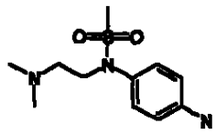
Ausbeute: 220 mg (41 % der Theorie)

$C_{15}H_{25}N_3$ (M= 247.387)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 248

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 248

Zwischenprodukt 22:



Z22a) N-(4-Nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid

27.60 g (0.20 mol) 4-Nitroanilin wurde in 100 mL Pyridin gelöst. Bei 0°C wurden 16.3 mL (0.21 mol) Methansulfonsäurechlorid so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur 20-25°C nicht überstieg. Anschließend wurde 2.5 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren auf 800 mL Eiswasser gegeben und 30 Minuten gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit 500 mL Wasser und 100 mL EtOH gewaschen und getrocknet.

133

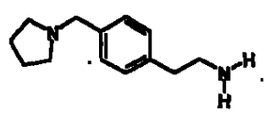
Ausbeute: 41.00 g (95 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 183-184°C
R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / EtOAc = 90:10)

Z22b) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid
36.00 g (0.166 mol) N-(4-Nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid wurde in 2000 mL Aceton gelöst. Die Lösung wurde mit 47.8 g (0.332 mol) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan * HCl, 68.8 g (0.498 mol) Kaliumcarbonat, 5.0 g (0.033 mol) Natriumiodid und 50 mL Wasser versetzt. Es wurde 16 Stunden unter Rühren refluxiert. Nach Zugabe von weiteren 23.9 g (0.166 mol) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan * HCl, 45.9 g (0.332 mol) Kaliumcarbonat und 5.0 g (0.033 mol) Natriumiodid wurde 5 Stunden unter Rühren refluxiert. Bei RT wurden die anorganischen Salze abfiltriert. Das Filtrat wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die org. Phase wurde 2x mit halbges. wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingeengt.
Ausbeute: 30.57 g (64 % der Theorie)
$C_{11}H_{17}N_3O_4S$ (M= 287.340)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 288
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 288
R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1)

Z22c) N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-methansulfonsäureamid
9.00 g (31.3 mmol) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-methansulfonsäureamid wurden in 120 mL MeOH gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g Palladium/Kohle 10% wurde bei RT und 50 psi H_2-Atmosphäre 1 Stunde hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether/Petrolether = 1:1 verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ether/Petrolether = 1:1 gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 7.65 g (95 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 151-152°C
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1)

134

Zwischenprodukt 23:



Z23a) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester

Zu einer Lösung aus 147,5 g (2,263 mol) Kaliumcyanid in 250 mL heißem Wasser wird tropfenweise eine Lösung von 500 g (2,057 mol) 4-Brommethyl-benzoesäureethylester in 1000 mL Ethanol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und 12 Stunden bei RT gerührt. Es werden weitere 73,7 g (0,5 mol) Kaliumcyanid zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der in der Reaktionsmischung vorhandene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat über ein Gemisch aus Kieselgel und Aktivkohle filtriert. Das erhaltene Filtrat wird eingeengt und der Rückstand auf 1000 mL Wasser gegossen. Die wässrige Lösung wird mit MTBE extrahiert und die organische Phase dreimal mit Wasser extrahiert. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ Essigsäureethylester 8:2).

Ausbeute: 164,46 g (42,2 % der Theorie)

$C_{11}H_{11}NO_2$ (M= 189,216)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 190

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 190

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Petrolether/EtOAc 8:2)

Z23b) 4-Cyanomethyl-benzoesäure

Eine Lösung von 10 g (53 mol) 4-Cyanomethyl-benzoesäureethylester und 2,02 mL einer 1 M Natronlaugelösung in 100 mL Ethanol wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeengt und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Es wird solange konzentrierte Salzsäure zur Reaktionslösung zugetropft bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4,7 g (55 % der Theorie)

135

$C_9H_7NO_2$ (M= 161,162)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 160

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 160

Z23c) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 4,7 g (29 mol) 4-Cyanomethyl-benzoesäure in 250 mL Tetrahydrofuran werden 5,17 g (32 mol) CDI gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Diese Reaktionsmischung wird zu einer Lösung von 3,29 g (87 mol) Natriumborhydrid in 200 mL Wasser derart zugetropft, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Es wird zwei Stunden nachgerührt und die Reaktionsmischung mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 3-4 eingestellt. Anschließend wird mit EtOAc extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgetrennt.

Ausbeute: 2,6 g (60,9 % der Theorie)

C_9H_9NO (M= 147,178)

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 146

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 146

Z23d) (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril

Zu einer Lösung von 2,6 g (17,66 mmol) (4-Hydroxymethyl-phenyl)-acetonitril in 25 mL MTBE werden bei 0°C 0,86 mL (9 mmol) Phosphortribromid getropft. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung bei RT mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und diese nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 2,9 g (78,1 % der Theorie)

C_9H_8BrN (M= 210,075)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 209/211

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 209/211

Z23e) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

0,446 mL (5,44 mmol) Pyrrolidin und 1,366 g (9,882 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 mL Dimethylformamid eingetragen. Unter Rühren werden 1,038 g (4,941 mmol) (4-

136

Brommethyl-phenyl)-acetonitril zugegeben und 12 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand mit EtOAc und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute: 0,732 g (74 % der Theorie)

$C_{13}H_{16}N_2$ (M= 200,286)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 201

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 201

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Z23f) 2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Eine Reaktionsmischung aus 0,73 g (3,66 mmol) (4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril und 0,1 g Raney-Nickel in 25 mL methanolischer Ammoniaklösung wird 9 Stunden bei 50°C und 3 bar Wasserstoff hydriert.

Ausbeute: 0,72 g (96,4 % der Theorie)

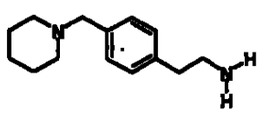
$C_{13}H_{20}N_2$ (M= 204,31)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 205

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 205

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Zwischenprodukt 24



Z24a) (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Hergestellt analog Beispiel Z23e aus Piperidin und (4-Brommethyl-phenyl)-acetonitril.

Ausbeute: 1,6 g (39 % der Theorie)

$C_{14}H_{18}N_2$ (M= 214,31)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 215

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 215

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 1:1)

137

Z24b) 2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel Z23f aus (4-Piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetonitril

Ausbeute: 1,4 g (85,9 % der Theorie)

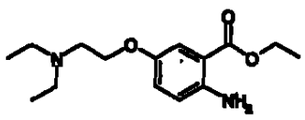
$C_{14}H_{22}N_2$ (M= 218,34)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 219

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 219

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak 20:1:0.1)

Zwischenprodukt 25:



Z25a) 5-Hydroxy-2-nitrobenzoesäure-ethylester

Eine Lösung von 5.00 g (27.304 mmol) 5-Hydroxy-2-nitrobenzoesäure wurden in 200 mL ethanolischer HCl 5 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 5,00 g (87% der Theorie)

$C_9H_9NO_5$ (M= 211,176).

ber.: Molpeak $(M-H)^-$: 210

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 210

Z25b) 2-Nitro-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z5a aus 5-Hydroxy-2-nitrobenzoesäure-ethylester und (2-Chlorethyl)-diethyl-amin-hydrochlorid

Ausbeute: 6,30 g (85% der Theorie)

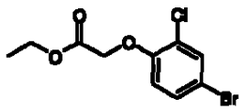
$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (M= 310,353)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 311

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 311

Z25c) 2-Amino-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester
Hergestellt analog Zwischenprodukt Z5b aus 2-Nitro-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester. Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/Ammoniak 90:10:1) ergab das Produkt.
Ausbeute: 4,00 g (71% der Theorie)
$C_{15}H_{24}N_2O_3$ (M= 280,370)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 281
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 281

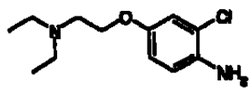
Zwischenprodukt 26: (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester



Z26) Zu einer Lösung von 7.800 g (37.222 mmol) 4-Brom-2-chlorphenol und 4.70 mL (41.537 mmol) Bromessigsäure-ethylester in 100 mL DMF wurde 14.5 mL (83.242 mmol) Hünigbase zugegeben und das Gemisch 4 h bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. Natriumbicarbonat, Wasser und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.
Ausbeute: 11.36 g (quant. Ausbeute)
$C_{10}H_{10}BrClO_3$ (M= 293.546)
R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan)

Zwischenprodukt 27:

139



Z27a) [2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog zu Zwischenprodukt Z5a ausgehend von 3-Chlor-4-nitro-phenol und (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin.

Ausbeute: 1.25 g (79% der Theorie)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272.734)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 273/275

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 273/275 (Cl)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Z27b) 2-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylaminEine Suspension von 1.24 g (4.547 mmol) [2-(3-Chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]diethyl-amin (Z27a) und 300 mg Raney-Nickel in EtOAc wurde bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 1.10 g (quant. Ausbeute)

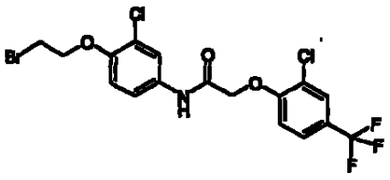
$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242.751)

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

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 243/245 (Cl)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Zwischenprodukt 28:



Z28a) N-(3-Chlor-4-hydroxy-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 7.800 g (29.850 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b), 4.370 g (29.850 mmol) 4-Amino-2-chlor-phenol und 10.56 g (32.840 mmol) TBTU in 550 mL as. THF wurde bei RT 17.31 mL (98.510 mmol) Hünigbase

zugegeben und das Gemisch 48 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser, ges. wäss. Natriumbicarbonat und ges. wäss. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 99:1 → 19:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 4.200 g (37% der Theorie)

$C_{16}H_{10}Cl_2F_3NO_3$ (M= 380.153)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 380/382/384

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 380/382/384 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Z28b) N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Suspension von 1.560 g (4.156 mmol) N-(3-Chlor-4-hydroxy-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid und 2.880 g (8.310 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL DMF wurde bei RT eine Lösung von 3.66 mL (41.56 mmol) 1,2-Dibrom-ethan in 5 mL DMF langsam zugegeben und das Gemisch 2.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser und ges. wäss. NaCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether → Dichlormethan) ergab das Produkt.

Ausbeute: 1.120 g (55% der Theorie)

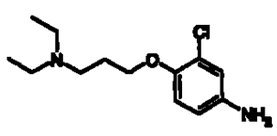
$C_{17}H_{13}BrCl_2F_3NO_3$ (M= 487.103)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 486/488/490/492

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 486/488/490/492 ($BrCl_2$)

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Zwischenprodukt 29:



141

Z29a) [2-(2-Chloro-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 5.30 g (30.000 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol und 4.30 g (33.000 mmol) 3-Diethylamino-propanol in 50 mL abs. DMF wurde bei 0 °C 1.60 g (33.000 mmol) NaH (50% in Öl) zugegeben und das Gemisch 2 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 8.00 g (93% der Theorie)

$C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 286.761)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Z29b) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenylamin

Eine Suspension von 8.00 g (27.900 mmol) [2-(2-Chloro-4-nitro-phenoxy)-propyl]-diethyl-amin (Z29a) und 0.80 g Raney-Nickel in 170 mL MeOH wurde 8 h bei RT und 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 6.70 g (93% der Theorie)

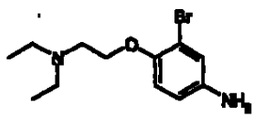
$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256.778)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 257/259

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 257/259 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:0.1).

Zwischenprodukt 30:



Z30a) [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z29a ausgehend von 2-Brom-1-fluor-4-nitro-benzol und 2-Diethylamino-ethanol.

Ausbeute: 0.790 g (83% der Theorie)

$C_{12}H_{17}BrN_2O_3$ (M= 317.185)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 317/319

142

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 317/319 (Br)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Z30b) 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z29b ausgehend von [2-(2-Brom-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin (Z30a).

Ausbeute: 0.670 g (96% der Theorie)

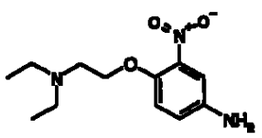
$C_{12}H_{19}BrN_2O$ (M= 287.202)

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

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 287/289 (Br)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Zwischenprodukt 31:



Z31a) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 1.520 g (6.072 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid in 25 mL konz. Schwefelsäure wurde bei -10 °C portionsweise 0.737 g (7.286 mmol) Kaliumnitrat zugegeben und das Gemisch 1 h bei -10 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein Gemisch aus Eis und konz. wässr. Ammoniak gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 1.8 g (quant. Ausbeute)

$C_{14}H_{21}N_3O_4$ (M= 295.341)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 296

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 296

R_f-Wert: 0.51 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Z31b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin

143

Eine Lösung von 1.85 g (6.264 mmol) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid (Z31a) in halbkonz. wässr. HCl wurde 2 h bei 100 °C gerührt, auf RT gekühlt, mit Eis und konz. wässr. Ammoniak basisch gestellt und die wässr. Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1.38 g (87% der Theorie)

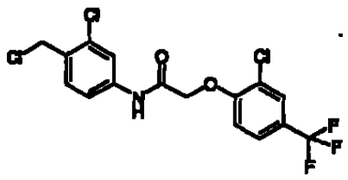
$C_{12}H_{19}N_3O_3$ (M= 253.304)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 254

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 254

R_f-Wert: 0.68 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Zwischenprodukt 32:



Z32a) N-(3-Chlor-4-hydroxymethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 1.018 g (4.000 mmol) aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.46 mL (4.200 mmol) N-Methylmorpholin in 5 mL abs. DMF wurde -5 °C langsam 0.55 mL (4.200 mmol) Chlorameisensäure-iso-propylester zugetropft und das Gemisch weiter 5 Min. gerührt. 0.662 g (4.200 mmol) (4-Amino-2-chlor-phenyl)-methanol wurde bei -5 °C zugegeben, das Gemisch 2 h bei RT gerührt und dann das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 1.360 g (83% der Theorie)

$C_{16}H_{12}Cl_2F_3NO_3$ (M= 394.180)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Z32b) N-(3-Chlor-4-chlormethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 1.620 g (4.110 mmol) N-(3-Chlor-4-hydroxymethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z32a) in 30 mL Toluol wurde 1.12 mL

144

(16.440 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 2 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und im HV getrocknet.Ausbeute: 1.100 g (65% der Theorie)

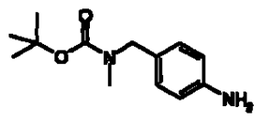
$C_{16}H_{11}Cl_3F_3NO_2$ (M= 412.626)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 412/414/416/418

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 412/414/416/418 (Cl_3)

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

Zwischenprodukt 33:



Z33a) Methyl-(4-nitro-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 13.40 g (81.00 mmol) Methyl-(4-nitro-benzyl)-amin in 25 mL EtOAc wurde bei 0 °C langsam 17.68 g (81.00 mmol) Boc-Anhydrid zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 21.36 g (99% der Theorie)

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ (M= 266.299)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:7).

Z33b) (4-Amino-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Eine Suspension von 23.00 g (86.00 mmol) Methyl-(4-nitro-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester (Zwischenprodukt Z33a) und 2.30 g Raney-Nickel in 460 mL EtOH/EtOAc (1:1) wurde bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 9.23 g (45% der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (M= 236.317)

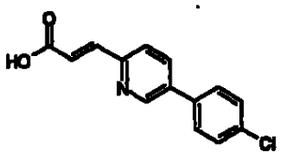
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 237

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 237

145

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1).

Zwischenprodukt 34:

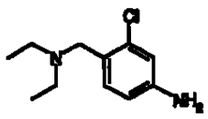


Z34a) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure-ethylester
Zu einer Lösung von 1.100 g (5.050 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridine-2-carbaldehyd in 50 mL abs. THF wurde bei RT 2.000 g (5.560 mmol) (Ethoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran zugegeben und das Gemisch 4h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 5:1) gereinigt. Umkristallisation aus Petrolether ergab das Produkt.
Ausbeute: 1.200 g (83% der Theorie)
$C_{16}H_{14}ClNO_2$ (M= 287.748)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 288/290
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 288/290 (Cl)
R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 5:1).

Z34b) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure
Zu einer Suspension von 1.200 g (4.200 mmol) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure-ethylester (Z34a) in 50 mL EtOH wurde bei RT 12.6 mL wässr. NaOH (1 M) zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt. 12.6 mL wässr. HCl (1 M) wurde bei 0 °C zugegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. bei 100 °C getrocknet.
Ausbeute: 1.000 g (92% der Theorie)
$C_{14}H_{10}ClNO_2$ (M= 259.694)
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 260/262
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 260/262 (Cl)
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

146

Zwischenprodukt 35:



Z35a) (2-Chlor-4-nitro-benzyl)-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 2.60 mL (25.000 mmol) Diethylamin in 50 mL THF wurde 0.80 g (3.883 mmol) 2-Chlor-1-chlormethyl-4-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.750 g (80% der Theorie)

$C_{11}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 242.707)

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

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 243/245 (Cl)

R_f-Wert: 0.50 (Alox, Petrolether).

Z35b) 3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenylamin

Eine Suspension von 0.700 g (2.884 mmol) (2-Chlor-4-nitro-benzyl)-diethyl-amin (Z35a) und 0.400 g Raney-Nickel in 20 mL THF wurde 7.5 h bei RT und 25 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.510 g (83% der Theorie)

$C_{11}H_{17}ClN_2$ (M= 212.725)

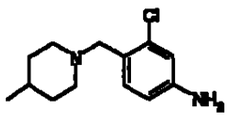
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 213/215

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 213/215 (Cl)

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Zwischenprodukt 36:

147



Z36a) 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin

Zu 2.00 mL (16.223 mmol) 4-Methylpiperidin wurde bei RT langsam 1.00 g (4.854 mmol) 2-Chlor-1-chlormethyl-4-nitro-benzol zugegeben und das Gemisch weitere 15 Min. gerührt. EtOAc wurde zugegeben, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 268.746)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 269/271

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 269/271 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Alox, Petrolether).

Z36b) 3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z35b ausgehend von 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-4-methyl-piperidin (Z36a). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 6:1 → 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.930 g (80% der Theorie)

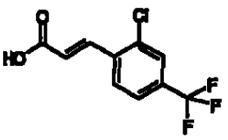
$C_{13}H_{19}ClN_2$ (M= 238.763)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 239/241

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 239/241 (Cl)

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Zwischenprodukt 37:



Z37a) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure-ethylester

Zu 21.48 g (68.69 mmol) 2-Chlor-1-iod-4-trifluormethyl-benzol und 10.45 mL (96.17 mmol) Acrylsäure-ethylester in 100 mL Acetonitril wurde 0.157 g (0.686 mmol) Palladium(II)acetat, 0.800 g (2.550 mmol) Tri-o-tolylphosphin und 23.94 mL (171.73

148

mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit EtOAc verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im HV getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 19.1 g (quant. Ausbeute)

$C_{12}H_{10}ClF_3O_2$ (M= 278.661)

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 6:1).

Z37b) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure

Zu einer Lösung von 19.1 g (68.61 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure-ethylester (Z37a) in 100 mL EtOH wurde langsam eine Lösung von 5.80 g (145.00 mmol) NaOH in 30 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. EtOH wurde i. vac. eingedampft, die wässr. Phase mit EtOAc gewaschen und mit halbkonz. wässr. HCl auf pH 1 angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 15.80 g (92% der Theorie)

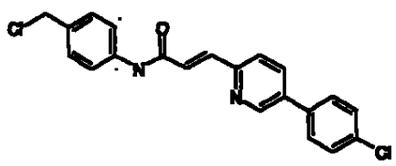
$C_{10}H_6ClF_3O_2$ (M= 250.606)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 249/250

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 249/250 (Cl)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

Zwischenprodukt 38:



Z38a) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-*N*-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.180 g (0.690 mmol) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und 80 µL (0.720 mmol) N-Methylmorpholin in 5 mL abs. DMF wurde bei -6 °C 90 µL (0.720 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und das Gemisch 5 Min. gerührt. 90 mg (0.720 mmol) 4-Amino-benzylalkohol wurde zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser

149

gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde in Toluol suspendiert, i. vac. eingedampft, anschliessend mit Ether verrührt und i. vac. bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.210 g (83% der Theorie)

$C_{21}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 364.835)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 365/367

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 365/367 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / HOAC 90:10:0.1).

Z38b) (E)-*N*-(4-Chlormethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid

Zu einer Suspension von 0.190 g (0.520 mmol) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-*N*-(4-hydroxymethyl-phenyl)-acrylamid (Z38a) in 20 mL Dichlormethan wurde 50 µL (0.680 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Weiter 50 µL Thionylchlorid wurden zugegeben und erneut 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. vac. eingedampft, der Rückstand zweimal in Toluol aufgenommen und i. vac. eingedampft. Das Rohprodukt wurde als HCl-Salz erhalten und ohne weiter Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0.132 g (60% der Theorie)

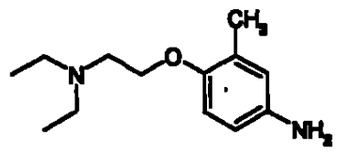
$C_{21}H_{16}Cl_2N_2O$ * HCl (M= 419.741)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 383/385/387

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 383/385/387 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wäss. Ammoniak 90:10:0.1).

Zwischenprodukt 39:



Z39a) Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 2.70 g (17.4 mmol) 2-Fluor-5-nitro-toluol und 2.54 mL (19.2 mmol) 2-Diethylaminoethanol in 50 mL DMF wurde unter Argonatmosphäre bei 0 °C 0.92 g (19.2 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei 0 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde

abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Anschließend wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 3,1 g (71% der Theorie)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M= 252.31)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 253

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 253

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Z39b) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin

3.10 g (12.3 mmol) Diethyl-[2-(2-methyl-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin wurden in 250 mL Essigester gelöst, 0.55 g Raney-Nickel zugegeben und das Gemisch wurde 36 Stunden bei 50 psi und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 2.70 g (99% der Theorie)

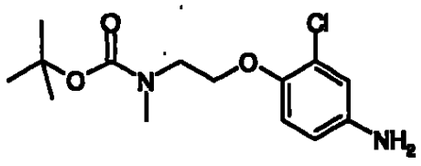
$C_{13}H_{22}N_2O$ (M= 222.33)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 223

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 223

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

Zwischenprodukt 40:



Z40a) N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29a ausgehend von 2.00 g (11.4 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol, 2.10 g (12.0 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminoethanol und 820 mg (17.1 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) erhalten.

Ausbeute: 3.77 g (100 % der Theorie)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_5$ (M= 330.77)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 4:1)

151

Z40b) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29b ausgehend von 4.19 g (12.7 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin durch Hydrierung mit 500 mg Raney-Nickel bei 3 bar erhalten.

Ausbeute: 3.68 g (94 % der Theorie)

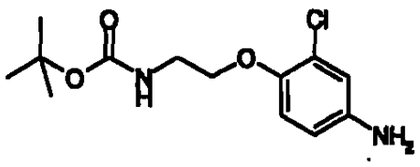
$C_{14}H_{21}ClN_2O_3$ (M= 300.78)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 301/303

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 301/303

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

Zwischenprodukt 41:



Z41a) N-tert.Butoxycarbonyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29a ausgehend von 2.00 g (11.4 mmol) 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzol, 1.85 mL (12.0 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-aminoethanol und 820 mg (17.1 mmol) Natriumhydrid (50-prozentig in Öl) erhalten.

Ausbeute: 2.25 g (62 % der Theorie)

$C_{13}H_{17}ClN_2O_5$ (M= 316.74)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 315/317

Gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 315/317

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 4:1)

Z41b) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 29b ausgehend von 2.25 g (7.10 mmol) N-tert.Butoxycarbonyl-[2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-ethyl]-amin durch Hydrierung mit 500 mg Raney-Nickel bei 3 bar erhalten.

Ausbeute: 1.95 g (81 % der Theorie)

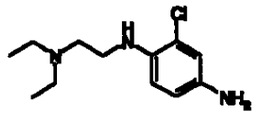
$C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 286.76)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 287/289

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 287/289

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

Zwischenprodukt 42:



Z42a) *N*-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N*,*N*-diethyl-ethan-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 4.96 mL (34.160 mmol) N^1,N^1-diethyl-ethan-1,2-diamin in 64 mL DMF wurde 9.440 g (34.120 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 15 Min. bei RT gerührt. 6.120 g (68.240 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol wurde zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wrude auf Eiswasser gegeoesen, der Niederschlag abfiltriert und mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Dichlormethan / MeOH 49:1) gereinigt.

Ausbeute: 9.20 g (99 % der Theorie)

$C_{12}H_{18}ClN_3O_2$ (M= 271.749)

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

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

R_f-Wert: 0.72 (Alox, Dichlormethan/Methanol 49:1)

Z42b) 2-Chlor-N'-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin

Eine Suspension von 8.850 g (32.570 mmol) *N*-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N*,*N*-diethyl-ethan-1,2-diamin und 4.00 g Raney-Nickel in 200 mL THF wurden 7 h bei 20 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 24:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.150 g (78 % der Theorie)

$C_{12}H_{20}ClN_3$ (M= 241.766)

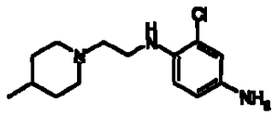
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 242/244

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 242/244

R_f-Wert: 0.62 (Alox, Dichlormethan/Methanol 49:1)

153

Zwischenprodukt 43:



Z43a) [2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester
Eine Lösung von 10.00 g (43.280 mmol) (2-Brom-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 11.60 mL (96.000 mmol) 4-Methyl-piperidin in 100 mL Dichlormethan wurde 16 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde über Alox (neutral, Akt. II-III, Dichlormethan / MeOH 49:1) filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.
Ausbeute: 8.150 g (78 % der Theorie)
$C_{13}H_{26}N_2O_2$ (M= 242.364)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 243
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 243
R_f-Wert: 0.65 (Alox, Dichlormethan/Methanol 19:1)

Z43b) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin-bis-trifluoracetat
Zu einer Lösung von 8.500 g (35.070 mmol) [2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 100 mL Dichlormethan wurde bei RT 11.56 mL (150 mmol) TFA zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wurde als Bis-trifluoracetat-Salz erhalten.
Ausbeute: 12.10 g (93 % der Theorie)
$C_8H_{18}N_2 * 2\ C_2HF_3O_2$ (M= 370.295)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 143
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 143

Z43c) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin
Hergestellt analog Zwischenprodukt Z42a ausgehend von 12.02 g (32.450 mmol) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin-bis-trifluoracetat, 5.810 g (32.450 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol und 17.94 g (129.64 mmol) Kaliumcarbonat.

154

Ausbeute: 8.85 g (92% der Theorie)

$C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ (M= 297.787)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 298/300

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 298/300

Z43d) 2-Chlor-*N*'-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzene-1,4-diamin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z42b ausgehend von 8.715 g (29.270 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin.

Ausbeute: 7.00 g (89 % der Theorie)

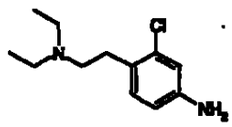
$C_{14}H_{22}ClN_3$ (M= 267.805)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 268/280

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 268/280 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Alox, Dichlormethan/Methanol 49:1)

Zwischeprodukt 44:



Z44a) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetyl-chlorid

Eine Suspension von 8.100 g (37.571 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäure in 40 mL Thionylchlorid wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT gekühlt und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 8.80 g (quant. Ausbeute)

$C_8H_5Cl_2NO_3$ (M= 234.040)

Z44b) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N*,*N*-diethyl-acetamid

Zu einer Lösung von 5.67 mL (54.000 mmol) Diethylamin in 50 mL EtOAc wurde bei 0 °C eine Lösung von 3.20 g (13.673 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetyl-chlorid in 50 mL EtOAc langsam zugetropft, anschliessend das Kühlbad entfernt und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase

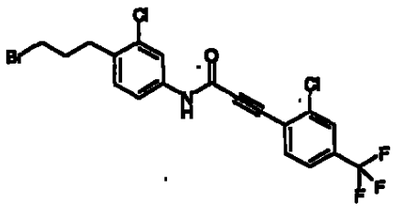
mit Wasser und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.
Ausbeute: 3.70 g (quant. Ausbeute)
$C_{12}H_{15}ClN_2O_3$ (M= 270.718)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 271/273
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 271/273 (Cl)
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1)

Z44c) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin
Zu einer Lösung von 3.702 g (13.673 mmol) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-*N,N*-diethyl-acetamid in 130 mL THF wurde bei RT 65 mL (65.000 mmol) Boran (1 M in THF) zugegeben und das Gemisch 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit 15 mL MeOH und 15 mL halbkonz. wässr. HCl versetzt und 15 Min. auf 100 °C erhitzt. Wasser wurde zugegeben, mit wässr. Natriumcarbonat-Lösung basisch gestellt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, *neutral*, Akt. II-III, *Gradient* Petrolether / EtOAc 8:1 → 4:1) gereinigt.
Ausbeute: 2.10 g (60% der Theorie)
$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 256.734)
R_f-Wert: 0.63 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1)

Z44d) 3-Chloro-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin
Eine Suspension von 2.00 g (7.790 mmol) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin und 0.80 g Raney-Nickel in THF wurde 2.5 h bei RT und 25 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.
Ausbeute: 3.70 g (quant. Ausbeute)
$C_{12}H_{19}ClN_2$ (M= 226.752)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 227/229
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 227/229 (Cl)

Zwischenprodukt 45:

156



Z45a) 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-yn-1-ol

Zu 5.013 g (21.200 mmol) 4-Brom-3-chlornitrobenzol, 8.72 mL (63.000 mmol) Triethylamin, 1.265 g (1.800 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid und 0.343 g (1.800 mmol) Kupfer(I)iodid in 50 mL Acetonitril wurde unter Argon 1.059 mL (18.000 mmol) Propargylalkohol zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1) und durch Verreiben mit Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 2.550 g (67% der Theorie)

$C_9H_6ClNO_3$ (M= 211.606)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 211/213

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 211/213 (Cl)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 50:1)

Z45b) 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propan-1-ol

Eine Suspension von 1.25 g (6.808 mmol) 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-prop-2-yn-1-ol und 1.00 g Raney-Nickel in 50 mL THF wurde 12 h bei RT und 25 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 1.26 g (quant. Ausbeute)

$C_9H_{12}ClNO$ (M= 185.655)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 186/188

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 186/188 (Cl)

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1)

Z45c) (E)-*N*-[3-Chlor-4-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z32a ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-propan-1-ol. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.800 g (63% der Theorie)

$C_{19}H_{16}Cl_2F_3NO_2$ (M= 418.246)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 418/420/422

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 418/420/422 (Cl_2)

Z45d) (E)-*N*-[4-(3-Brom-propyl)-3-chlor-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Suspension von 0.836 g (2.000 mmol) (E)-*N*-[3-Chlor-4-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid und 0.730 g (2.200 mmol) Tetrabrommethan in 10 mL Dichlormethan wurde portionsweise 0.577 g (2.200 mmol) Triphenylphosphin zugegeben und das Gemisch 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) gereinigt und der Rückstand mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 0.620 g (64% der Theorie)

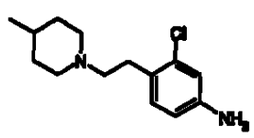
$C_{19}H_{18}BrCl_2F_3NO$ (M= 481.143)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 480/482/484/486

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 480/482/484/486 ($BrCl_2$)

R_f-Wert: 0.81 (Kieselgel, Dichlormethan)

Zwischenprodukt 46:



Z46a) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-1-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethanon

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z44b ausgehend von (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-acetyl-chlorid (Z44a) und 4-Methylpiperidin.

158

Ausbeute: 1.050 g (77% der Theorie)

$C_{14}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 296.756)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1)

Z46b) 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z44c ausgehend von -(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-1-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethanon. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 8:1→ 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.820 g (57% der Theorie)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_2$ (M= 282.773)

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2:1)

Z46c) 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z44d ausgehend von 1-[2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 0.820 g (57% der Theorie)

$C_{14}H_{21}ClN_2$ (M= 252.790)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 253/255

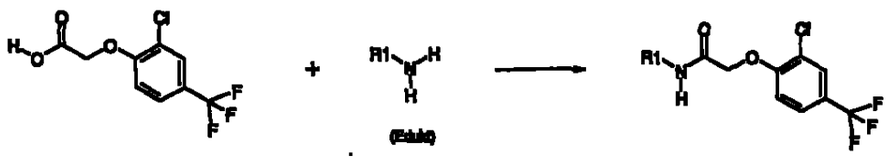
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 253/255 (Cl)

<u>Allgemeine Arbeitsvorschrift I (TBTU-Kupplung):</u>

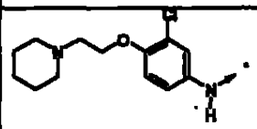
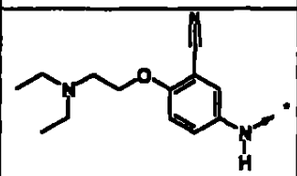
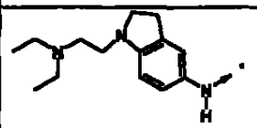
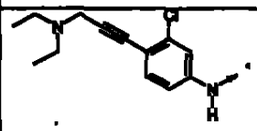
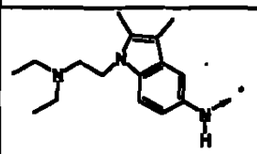
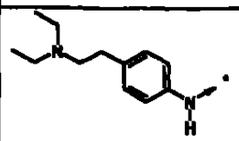
Zu einer Lösung der Carbonsäure (1.0 eq.) in THF oder DMF wird nacheinander Triethylamin (1.5 eq.) oder Hünigbase (1.5eq.) und TBTU (1.0-1.5 eq.) gegeben. Die Mischung wird je nach Carbonsäure 10 Minuten – 12 Stunden zwischen RT und 40°C gerührt bevor das Amin (1.0 eq.) zugegeben wird. Die Reaktion wird 30 Minuten - 24 Stunden zwischen RT und 40°C gerührt, bevor halbgesättigte $NaHCO_3$-Lösung zugegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation. Die Reaktion kann auch im Syntheseautomaten Chemspeed durchgeführt werden.

159

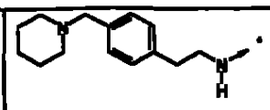
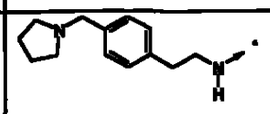
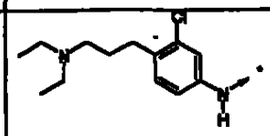
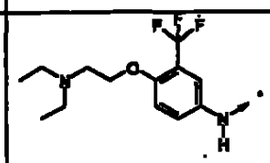
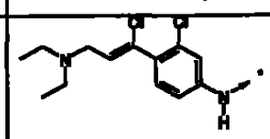
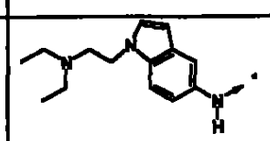
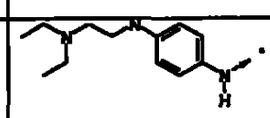
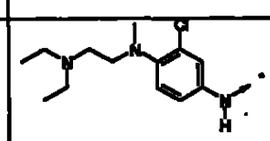
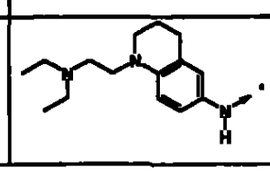
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über die Teilformel R^1-NH- und die zugehörigen Carbonsäureedukte durch Verweis auf die entsprechende Beispielnummer des Zwischenprodukts definiert sind.

Beispiel	R^1NH-	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	R_f-Wert	Ausbeute (%)
1		Z10	$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	491/493 $[M+H]^+$	0.45 (A)	44
2		Z11b	$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3$	470/472 $[M+H]^+$	0.36 (A)	64
3		Z12b	$C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_2$	470/472 $[M+H]^+$	0.22 (A)	44
4		Z13b	$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$	473/475/477 $[M+H]^+$	0.42 (A)	21
5		Z14b	$C_{25}H_{29}ClF_3N_3O_2$	496/498 $[M+H]^+$	0.30 (A)	48
6		Lit.	$C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_2$	429/431 $[M+H]^+$	0.33 (A)	36

160

7		Z24b	$C_{23}H_{28}ClF_3N_2O_2$	455/457 $[M+H]^+$	0.46 (A)	50
8		Z23f	$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$	441/443 $[M+H]^+$	0.37 (A)	46
9		Z15	$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$	477/479/481 $[M+H]^+$	0.22 (A)	31
10		Z16b	$C_{22}H_{23}ClF_6N_2O_3$	513/515 $[M+H]^+$	0.27 (A)	39
11		Z17	$C_{22}H_{22}Cl_3F_3N_2O_2$	509/11/13/15 $[M+H]^+$	0.48 (A)	1
12		Z18b	$C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_2$	468/470 $[M+H]^+$	0.63 (A)	1
13		Z19b	$C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_2$	444/446 $[M+H]^+$	0.35 (A)	35
14		Z20b	$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_3O_2$	492/494/496 $[M+H]^+$	0.46 (A)	49
15		Z21b	$C_{24}H_{29}ClF_3N_3O_2$	484/486 $[M+H]^+$	0.66 (B)	42

Lit.: Literatur-bekannt

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

B) EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

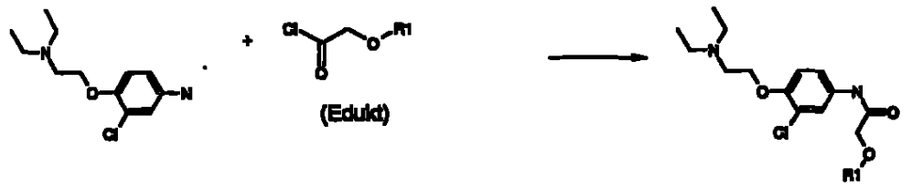
Allgemeine Arbeitsvorschrift II:

Zu einer Lösung aus 1.0 eq. 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 4.5-6.0 eq. Triethylamin in THF wird bei 5°C eine Lösung aus 1.0 eq. Säurechlorid in THF

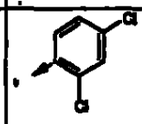
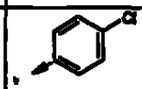
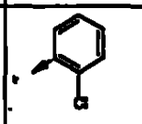
161

langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 25-30°C gerührt, abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Zwischenprodukt wird in Acetonitril gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Ether ausgefällt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation.

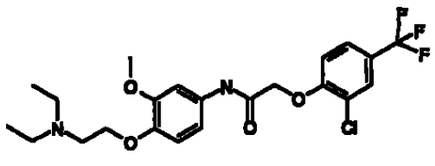
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift II wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R^1- definiert sind. Die zugehörigen Aminedukte sind kommerziell erhältlich und/oder literaturbekannt.

Beispiel	R^1	Summenformel	Schmelzpunkt	Ausbeute (%)
16		$C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_3$ x HCl	186-188°C	63
17		$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$ x HCl	171-172°C	62
18		$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$ x HCl	183-185°C	63

Beispiel 19:



162

19) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-*N*-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 185 mg (0.73 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (siehe Zwischenprodukt Z2b) in 5 mL Tetrahydrofuran wurde 171 mg (0.82 mmol) CDI gegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 50°C gerührt. Dann wurden 0.1 mL (0.73 mmol) Triethylamin und 200 mg (0.73 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin (siehe Zwischenprodukt Z6b) zugegeben und die Lösung 16 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegeben und 45 Minuten bei RT gerührt. Nach Filtration wurde der Rückstand im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 170 mg (49 % der Theorie)

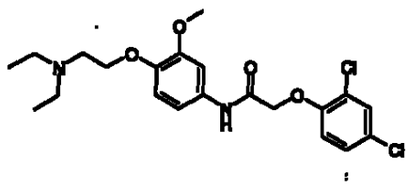
$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_4$ (M= 474.912)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 475/477

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 475/477 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 20:



20) 2-(2,4-Dichlor-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 66 mg (0.278 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin (Zwischenprodukt Z6b) und 96 µL (0.56 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 1.5 mL abs. Dichlormethan wurde eine Lösung von 70 mg (0.290 mmol) (2,4-Dichlor-phenoxy)-acetylchlorid in 0.5 mL Dichlormethan zugegeben und das Gemisch 15 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 77 mg (61 % der Theorie)

$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$ (M= 441.358)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 441/443/445

163

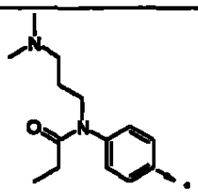
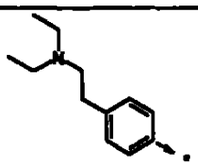
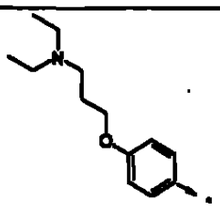
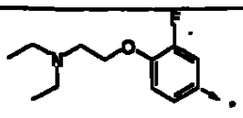
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 441/443/445

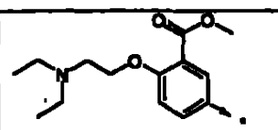
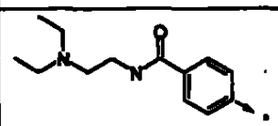
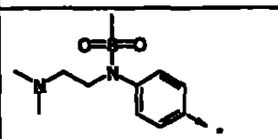
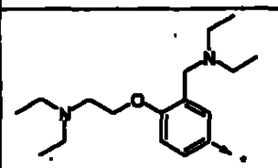
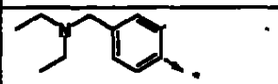
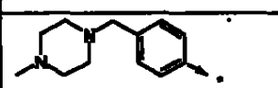
R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Analog zu Beispiel 20 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



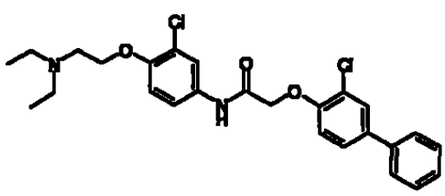
wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R und die zugehörigen Edukte durch Verweis auf die entsprechende Beispielnummer des Zwischenprodukts definiert oder als aus der Literatur (Lit.) bekannt angegeben sind.

Beispiel	R	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	R_f-Wert	Ausbeute (%)
21		Lit.	$C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_3$	452/454/457 $[M+H]^+$	0.12 (A)	65 %
22		Lit.	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$	395/397/399 $[M+H]^+$	0.38 (A)	46 %
23		Lit.	$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0.31 (A)	69 %
24		Z8b	$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433 $[M+H]^+$	0.34 (A)	66 %

25		Z7b	$C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_5$	469/471/473 $[M+H]^+$	0.30 (A)	40 %
26		Z5b	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$	411/413/415 $[M+H]^+$	0.33 (A)	89 %
27		Lit.	$C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_3$	438/440/442 $[M+H]^+$	0.28 (A)	52 %
28		Z23c	$C_{19}H_{23}Cl_2N_3O_4S$	460/462 $[M+H]^+$	0.40 (A)	36 %
29		Z9c	$C_{25}H_{33}Cl_2N_3O_3$	496/498/500 $[M+H]^+$	0.21 (A)	84 %
30		Lit.	$C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$	381/383 $[M+H]^+$	0.48 (A)	35 %
31		Lit.	$C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$	408/410/412 $[M+H]^+$	0.35 (A)	40 %

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)
B= (Kieselgel, EtOAc)

Beispiel 32:



165

32) 2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 70 mg (0.159 mmol) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid (Zwischenprodukt Z1c) und 64 mg (0.314 mmol) 3-Chlor-biphenyl-4-ol in 1 mL abs. DMF wurde 65 mg (0.47 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei 40 °C und 15 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 51 mg (67 % der Theorie)

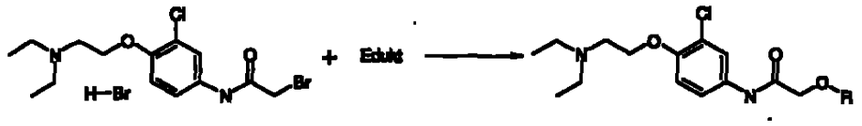
$C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_3$ (M= 487.431)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 487/489/491

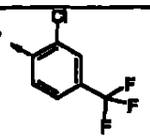
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 487/489/491 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

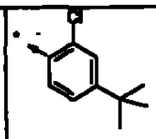
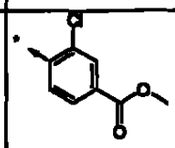
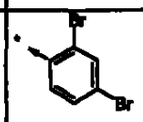
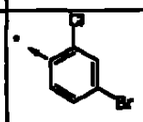
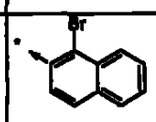
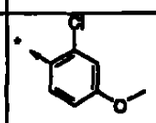
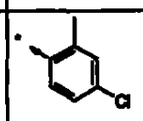
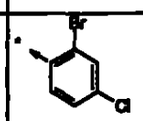
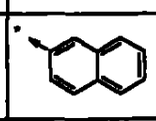
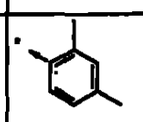
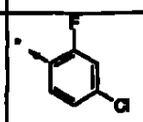
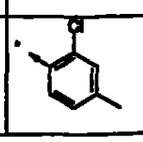
Analog zu Beispiel 32 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



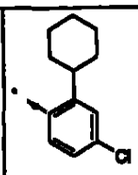
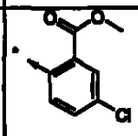
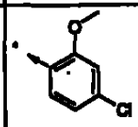
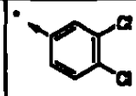
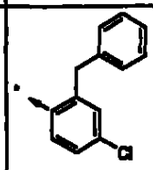
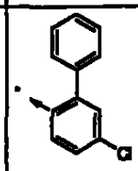
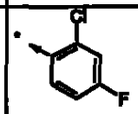
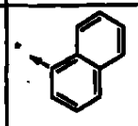
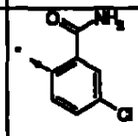
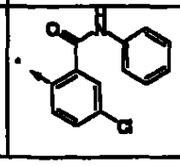
wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

Beispiel	R	Summenformel	Massenspektrum	R_f-Wert	Ausbeute (%)
33		$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	479/481/483 $[M+H]^+$	0.34 (A)	67 %

166

34		$C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_3$	467/469/471 $[M+H]^+$	0.31 (A)	63 %
35		$C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_5$	469/471/473 $[M+H]^+$	0.30 (A)	80 %
36		$C_{20}H_{23}Br_2ClN_2O_3$	533/535/537 $[M+H]^+$	0.31 (A)	82 %
37		$C_{20}H_{23}BrCl_2N_2O_3$	489/491/495/495 $[M+H]^+$	0.25 (A)	74 %
38		$C_{24}H_{28}BrClN_2O_3$	505/507/509 $[M+H]^+$	0.36 (A)	80 %
39		$C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$	441/443/445 $[M+H]^+$	0.38 (A)	60 %
40		$C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0.31 (A)	85 %
41		$C_{20}H_{23}BrCl_2N_2O_3$	489/491/493/495 $[M+H]^+$	0.32 (A)	57 %
42		$C_{24}H_{27}ClN_2O_3$	427/429 $[M+H]^+$	0.31 (A)	78 %
43		$C_{22}H_{28}ClN_2O_3$	405/407 $[M+H]^+$	0.30 (A)	73 %
44		$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433 $[M+H]^+$	0.26 (A)	74 %
45		$C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0.19 (A)	54 %

167

46		$C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3$	493/495/497 $[M+H]^+$	0.24 (A)	62 %
47		$C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$	469/471/473[M+H]$^+$	0.25 (A)	68 %
48		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$	441/443/445 $[M+H]^+$	0.31 (A)	80 %
49		$C_{20}H_{22}Cl_3N_2O_3$	445/447/449/451[M+H]$^+$	0.26(A)	66 %
50		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505[M+H]$^+$	0.36 (A)	93 %
51		$C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_3$	487/489/491[M+H]$^+$	0.36 (A)	83 %
52		$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433[M+H]$^+$	0.36 (A)	64 %
53		$C_{24}H_{27}ClN_2O_3$	427/429 $[M+H]^+$	0.32 (A)	84 %
54		$C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_4$	454/456/458[M+H]$^+$	0.08 (A)	72 %
55		$C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_4$	530/532/534[M+H]$^+$	0.23 (A)	48 %

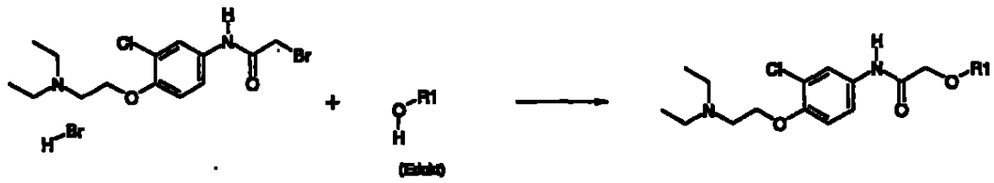
R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

168

Allgemeine Arbeitsvorschrift III (Phenolalkylierung):

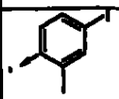
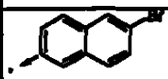
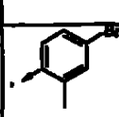
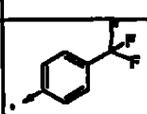
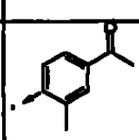
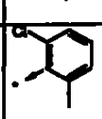
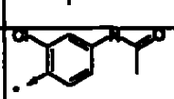
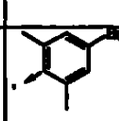
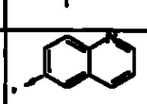
Zu einer Lösung des Alkylbromides (siehe Zwischenprodukt Z1c) (1.0 eq.) in DMF wird nacheinander Phenol (2.0 eq.) und Kaliumcarbonat (3.0-5.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 48-72 Stunden bei RT unter Stickstoffatmosphäre gerührt, bevor auf Wasser gegeben wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation.

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift III wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R1 definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

169

Bei-spiel	R1	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert	Aus-beute (%)
56		$C_{21}H_{26}ClIN_2O_3$	517/519 $[M+H]^+$	0.32 (A)	47
57		$C_{24}H_{28}BrClN_2O_3$	505/507/509 $[M+H]^+$	0.42 (A)	20
58		$C_{21}H_{27}BrClN_2O_3$	469/471/473 $[M+H]^+$	0.33 (A)	49
59		$C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_3$	445/447 $[M+H]^+$	0.32 (A)	56
60		$C_{23}H_{29}ClN_2O_4$	433/435 $[M+H]^+$	0.37 (A)	23
61		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0.42 (A)	24
62		$C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_4$	468/470/472 $[M+H]^+$	0.26 (A)	21
63		$C_{22}H_{28}BrClN_2O_3$	483/485/487 $[M+H]^+$	0.32 (A)	48
64		$C_{23}H_{29}ClN_3O_3$	428/430 $[M+H]^+$	0.23 (A)	12

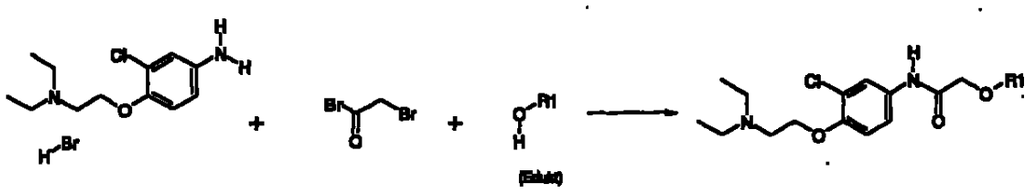
Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / Ammoniak = 90:10:1

Allgemeine Arbeitsvorschrift IV (Phenolalkylierung II):

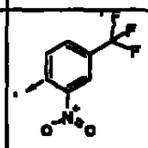
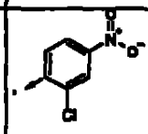
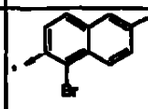
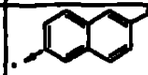
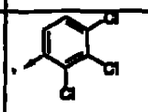
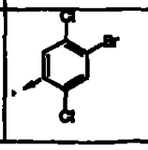
Zu einer Lösung des Anilines (siehe Zwischenprodukt Z1b) (1.0 eq.) in DMF wird bei –10°C Bromacetylbromid (1.0 eq.) in Dioxan zugetropft. Anschließend wird auf RT erwärmt und nacheinander Phenol (1.0 eq.) in DMF und Kalium-*tert*-butylat (2.0 eq.) in

tert-Butanol zugegeben. Die Mischung wird 4 Stunden auf 80°C erhitzt. DMF wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die Essigesterlösung wird 1x mit 10 %-iger K_2CO_3-Lösung, dann 2x mit Wasser gewaschen. Der EtOAc wird im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

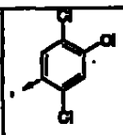
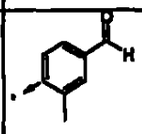
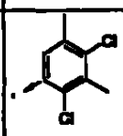
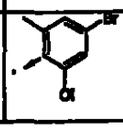
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift IV wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R1 definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

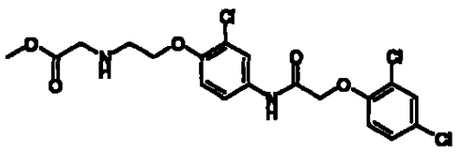
Bei-spiel	R1	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert	Aus-beute (%)
65		$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_5$	490/492 $[M+H]^+$	0.24 (A)	6
66		$C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_5$	456/458/460 $[M+H]^+$	0.28 (A)	7
67		$C_{24}H_{25}Br_2ClN_2O_5$	583/85/87/89 $[M+H]^+$	0.50 (A)	7
68		$C_{25}H_{29}ClN_2O_4$	455/457 $[M+H]^+$	0.24 (A)	13
69		$C_{20}H_{22}Cl_4N_2O_3$	479/81/83/85 /87 $[M+H]^+$	0.28 (A)	10
70		$C_{20}H_{22}BrCl_3N_2O_3$	521/23/25/27 $[M+H]^+$	0.28 (A)	10

171

71		$C_{20}H_{22}Cl_4N_2O_3$	477/79/81/83 $[M+H]^+$	0.23 (A)	8
72		$C_{22}H_{27}ClN_2O_4$	419/421 $[M+H]^+$	0.25 (A)	5
73		$C_{22}H_{27}Cl_3N_2O_3$	473/75/77/79 $[M+H]^+$	0.31 (A)	8
74		$C_{21}H_{25}BrCl_2N_2O_3$	503/05/07/09 $[M+H]^+$	0.28 (A)	8

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / Ammoniak = 90:10:1

Beispiel 75:



75) (2-{2-Chlor-4-[2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethylamino)-essigsäure-methylester

Zu einer Suspension von 45 mg (0.36 mmol) Amino-essigsäure-methylester-hydrochlorid in 2 mL Dichlormethan / THF (1:1) wurde 75 µL (0.54 mmol) Triethylamin und 70 mg (0.18 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetamid zugegeben. 114 mg (0.54 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid wurde zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei RT gerührt. 100 mL 2 N wässrige Natriumcarbonat-Lösung wurde zugegeben und die wässriger Phase mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 71 mg (78 % der Theorie)

$C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_5$ (M= 461.733)

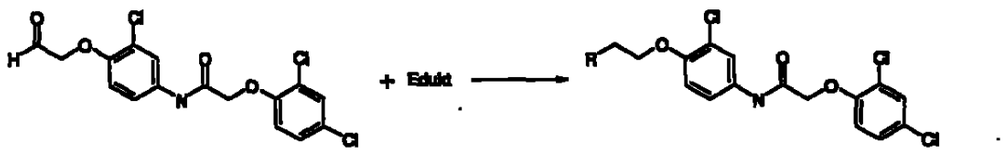
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 461/463/465/467

172

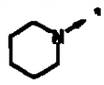
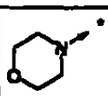
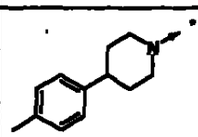
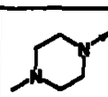
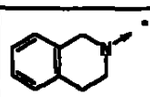
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 461/463/465/467 (Cl_3)

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, EtOAc)

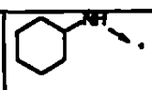
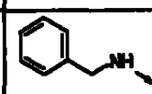
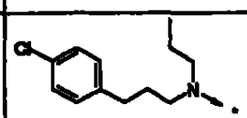
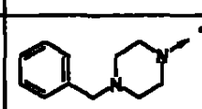
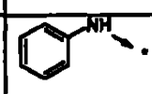
Analog zu Beispiel 75 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich sind.

Beispiel	R	Summenformel	Massenspektrum	R_f-Wert	Ausbeute (%)
76		$C_{21}H_{23}Cl_3N_2O_3$	457/459/461/463 $[M+H]^+$	0.30 (A)	66 %
77		$C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_3$	443/445/447/449 $[M+H]^+$	0.28 (A)	70 %
78		$C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_4$	459/461/463/465 $[M+H]^+$	0.18 (B)	72 %
79		$C_{25}H_{29}Cl_3N_2O_3$	547/549/551/553 $[M+H]^+$	0.19 (B)	52 %
80		$C_{21}H_{24}Cl_3N_3O_3$	472/474/476/478 $[M+H]^+$	0.31 (A)	66 %
81		$C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_3$	460/462/464/466 $[M+H]^+$	0.19 (A)	42 %
82		$C_{25}H_{23}Cl_3N_2O_3$	505/507/509/511 $[M+H]^+$	0.61 (B)	78 %

173

83		$C_{22}H_{25}Cl_3N_2O_3$	471/473/475/477 $[M+H]^+$	0.41 (B)	64 %
84		$C_{23}H_{21}Cl_3N_2O_3$	479/481/483/485 $[M+H]^+$	0.16 (B)	69 %
85		$C_{28}H_{30}Cl_3N_2O_3$	583/585/587/589 $[M+H]^+$	0.51 (B)	56 %
86		$C_{27}H_{28}Cl_3N_3O_3$	548/550/552/554 $[M+H]^+$	0.10 (B)	82 %
87		$C_{22}H_{19}Cl_3N_2O_3$	465/467/469/471 $[M+H]^+$	0.51 (C)	58 %

R_f-Wert: A= (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

B= (Kieselgel, EtOAc)

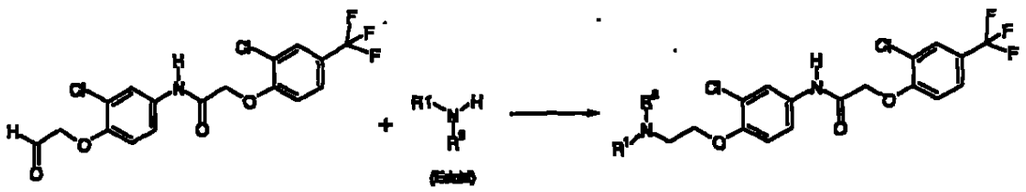
C= (Kieselgel, EtOAc / Hexan 1:1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift V (Reduktive-Aminierung):

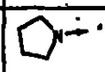
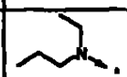
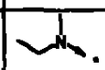
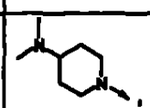
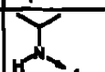
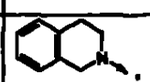
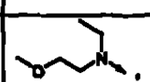
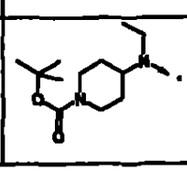
Zu einer Lösung des Aldehydes (siehe Zwischenprodukt Z3d) (1.0 eq.) und Amin (2.0 eq.) in THF wird konz. Salzsäure gegeben (2.0 eq.) oder mit Eisessig ein pH Wert zwischen 4-6 eingestellt. Die Mischung wird 10 Minuten bei RT gerührt und dann wird Natriumcyanborhydrid (2.0 eq.) in THF oder Natriumtriacetoxyborhydrid (2.0 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird je nach Amin bei RT bis 60°C 30 Minuten – 24 Stunden gerührt, bevor mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung versetzt wird. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Ether wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt; die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Kristallisation.

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift V wurden folgende Verbindungen hergestellt:

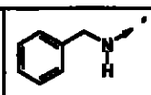
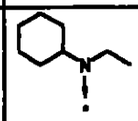
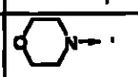
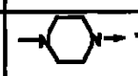
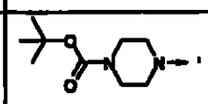
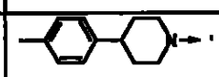
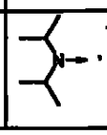
174



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R^1R^2N- definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

Bei-spiel	R^1R^2N-	Summenformel	Massen-spektrum	R_f-Wert	Aus-beute (%)
88		$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	477/479/481 $[M+H]^+$	0.13 (A)	27
89		$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$	493/495/497 $[M+H]^+$	0.26 (B)	8
90		$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	465/67/69 $[M+H]^+$	0.25 (B)	4
91		$C_{24}H_{26}Cl_2F_3N_3O_3$	534/536 $[M+H]^+$	0.10 (B)	30
92		$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	465/467/469 $[M+H]^+$	0.28 (B)	9
93		$C_{25}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$	541/543/545 $[M+H]^+$	0.80 (B)	10
94		$C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	539/541/543 $[M+H]^+$	0.35 (B)	19
95		$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$	509/511/513 $[M+H]^+$	0.37 (B)	7
96		$C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$	522/524/526 $[M+H]^+$	0.18 (B)	8
97		$C_{29}H_{35}Cl_2F_3N_3O_5$	634/636/638 $[M+H]^+$	0.32 (B)	6

175

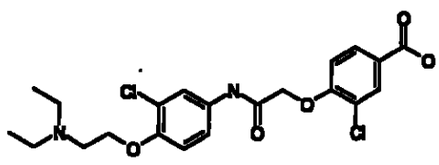
98		$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	513/515/517 $[M+H]^+$	0.47 (C)	27
99		$C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	533/535/537 $[M+H]^+$	0.37 (C)	1
100		$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_4$	493/495 $[M+H]^+$	0.33 (B)	13
101		$C_{25}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$	542/544/546 $[M+H]^+$	0.35 (B)	10
102		$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$	506/508/510 $[M+H]^+$	0.15 (B)	1
103		$C_{28}H_{30}Cl_2F_3N_3O_5$	592/594/596 $[M+H]^+$	0.55 (B)	21
104		$C_{29}H_{29}Cl_2F_3N_2O_3$	581/583/585 $[M+H]^+$	0.55 (B)	18
105		$C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2O_3$	507/509/511 $[M+H]^+$	0.65 (B)	6

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 95:5:0.5

B) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

C) Dichlormethan / MeOH = 9:1

Beispiel 106:



106) 3-Chlor-4-{[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-benzoesäure

Eine Lösung aus 1.8 g (3.835 mmol) 3-Chlor-4-{[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-benzoesäuremethylester (aus Beispiel 35) und 2 mL 2·M wässrige NaOH-Lösung in 20 mL MeOH wurde 1 Stunde refluxiert. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit HCl schwach

176

angesäuert. Nach 3 Tagen bei RT wurde die Lösung i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit kaltem EtOH verrieben und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 230 mg (13 % der Theorie)

$C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_5$ (M= 455.342)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 454/456/458

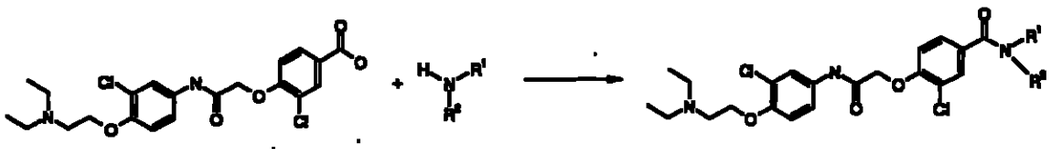
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 454/456/458 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift VI:

Eine Lösung aus 1.0 eq. 3-Chlor-4-{[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-benzoesäure (aus Beispiel 106) und 1.07 eq. TBTU in DMF wird bei RT vorgelegt. Nach Zugabe von 1.07 eq. Triethylamin wird 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7.0 eq. Amin zugegeben und 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser oder 5%iger Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift VI wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R^1R^2N- definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

Beispiel	R^1R^2N-	Summenformel	Massenspektrum	R_f-Wert	Ausbeute (%)
107	 aus $(NH_4)_2CO_3$	$C_{21}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$	454/456/458 $[M+H]^+$	0.37 (A)	59

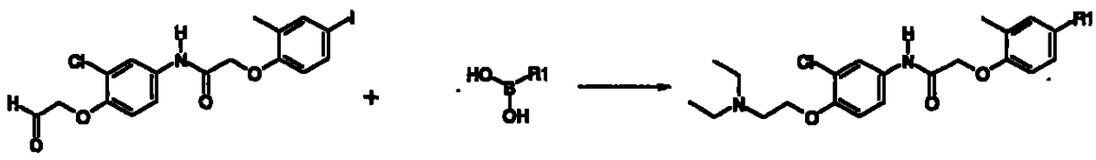
108		$C_{22}H_{27}Cl_2F_3N_3O_4$	468/470/472 $[M+H]^+$	0.38 (A)	57
109		$C_{23}H_{29}Cl_2F_3N_3O_4$	482/484/486 $[M+H]^+$	0.38 (A)	55

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

Allgemeine Arbeitsvorschrift VII (Suzuki-Kupplung):

Zu einer Lösung des Iodides (1.0 eq.; siehe Beispiel 56) in Toluol und 2M-Natriumcarbonat-Lösung (4.0 eq.) werden nacheinander Boronsäure (2.0 eq.) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (0.1 eq.) gegeben und über Nacht bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 % wässrige Na_2CO_3-Lösung versetzt und die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

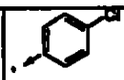
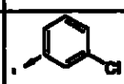
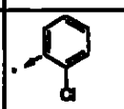
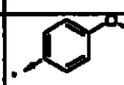
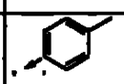
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift VII wurden folgende Verbindungen hergestellt:



wobei in der nachstehenden Tabelle die Produkte über den Rest R1 definiert und die zugehörigen Edukte kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt sind.

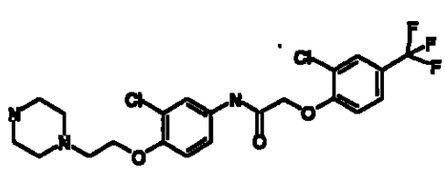
Beispiel	R1	Summenformel	Massenspektrum	R_f-Wert	Ausbeute (%)

178

110		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 $[M+H]^+$	0.30 (A)	4
111		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 $[M+H]^+$	0.30 (A)	4
112		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 $[M+H]^+$	0.30 (A)	6
113		$C_{28}H_{33}ClN_2O_4$	497/499/501 $[M+H]^+$	0.27 (A)	8
114		$C_{28}H_{33}ClN_2O_4$	481/483 $[M+H]^+$	0.6 (B)	21

Fließmittel: A) Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1
B) EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak = 90:10:1

Beispiel 115:



115) N-[3-Chlor-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

0.200 g (0.338 mmol) 4-(2-[2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy]-ethyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 103) wurden in 5.0 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.5 mL (6.760 mmol) Trifluoressigsäure wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Ausbeute: 0.032 g (16 % der Theorie)

$C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3O_3 * 2\ CH_2O_2$ (M= 584.381)

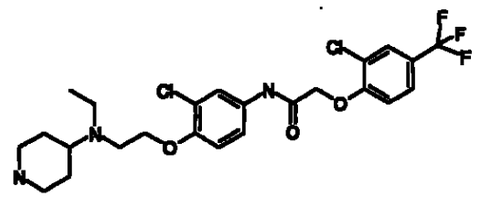
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2)

179

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 116:



116) N-{3-Chlor-4-[2-(ethyl-piperidin-4-yl-amino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

0.180 g (0.284 mmol) 4-[(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-ethyl-amino]-piperdin-1-carbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 97) wurden in 5.0 mL Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 0.44 mL (5.680 mmol) Trifluoressigsäure wurde 2 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

Ausbeute: 0.011 g (6 % der Theorie)

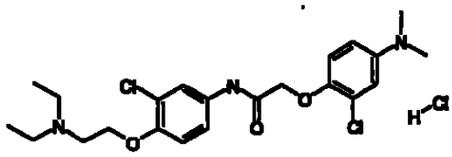
$C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$ * 2 CH_2O_2 (M= 626.462)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 534/536/538 (Cl_2)

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 534/536/538 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 117:



117) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid

94.7 mg (0.200 mmol) 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid (aus Beispiel 118), 0.149 mL (37%ig, 2.000 mmol) Formaldehyd-Lösung und 62.8 mg (1.000 mmol) Natriumcyanoborhydrid wurde bei RT in 5.0 mL Acetonitril vorgelegt. Unter Rühren wurde mit Eisessig pH 4-5 eingestellt. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit 12 %iger HCl angesäuert und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit 20 %iger Kaliumcarbonat-Lösung schwach alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; EtOAc / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95). Der ölige Rückstand wurde mit etherischer HCl versetzt, i. vac. eingeengt und in 10 mL Isopropanol gelöst. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.035 g (36 % der Theorie)

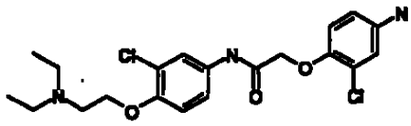
$C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3$ * HCl (M= 490.862)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 454/456/458 (Cl_2)

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 454/456/458 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Beispiel 118:



118) 2-(4-Amino-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

0.310 g (0.679 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-nitro-phenoxy)-acetamid (aus Beispiel 66) wurde in 10.0 mL EtOAc gelöst. Nach Zugabe von 0.030 g Pt/C (5%) wurde bei RT und 15 psi H_2-Atmosphäre 5 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit wenig EtOH gelöst. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.050 g (17 % der Theorie)

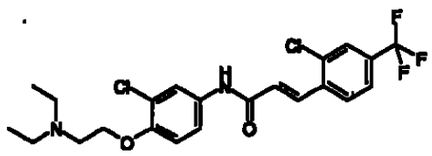
$C_{20}H_{25}Cl_2N_3O_3$ (M= 426.347)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 426/428/430 (Cl_2)

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/428/430 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 119:



119) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.28 g (1.00 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b), 0.25 g (1.00 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 0.34 g (1.05 mmol) TBTU in 10 mL abs. THF wurde 0.29 mL (2.10 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (32 % der Theorie)

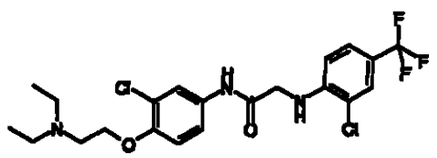
$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 475.342)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 475/477/479

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 475/477/479 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 95:5:1)

Beispiel 120:



120) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

Eine Lösung von 0.228 g (0.511 mmol) 2-Brom-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid (Zwischenprodukt Z1c) und 0.200 g (1.023 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenylamin in 5 mL DMF wurde 16 Stunden bei 90 °C und anschließend 24 Stunden bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in DMF gelöst und mittels HPLC-MS (Stable Bond C18; 3.5 µm; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 → 1:9:0.01 über 9 min) gereinigt..

Ausbeute: 11 mg (5 % der Theorie)

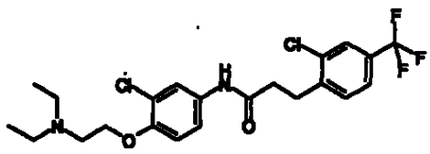
$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ (M= 478.346)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 478/480/482

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 478/480/482 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 121:



121a) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Zu einer Suspension von 0.500 g Raney-Nickel in abs. MeOH wurde bei RT 2.00 g (7.981 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) zugegeben und das Gemisch 4 Stunden bei 50 psi H_2-Atmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 1.90 g (94 % der Theorie)

$C_{10}H_8ClF_3O_2$ (M= 252.622)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 251/253

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 251/253 (Cl)

183

121b) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 ausgehend von 0.400 g (1.433 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b) und 0.362 g (1.433 mmol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure erhalten.

Ausbeute: 340 mg (50% der Theorie)

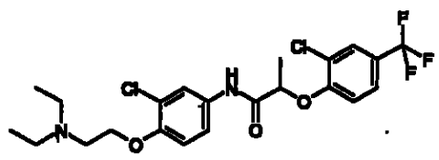
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 477.358)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 477/479/481

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 477/479/481 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Beispiel 122:



122a) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure-ethylester

10.00 g (50.87 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-phenol, 7.11 mL (55.00 mmol) 2-Brompropionsäure-ethylester und 7.60 g (55 mmol) Kaliumcarbonat in 100 mL DMF wurde 16 Stunden bei 50 °C gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde i. vac. eingeengt, mit Wasser versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit 10% wäseriger Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 14.10 g (93 % der Theorie)

$C_{12}H_{12}ClF_3O_3$ (M= 296.676)

Ber. Molpeak $(M+Na)^+$: 319/321

gef.: Molpeak $(M+Na)^+$: 319/321 (Cl)

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, EtOAc / Petrolether 4:1)

122b) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure

Zu einer Lösung von 14.00 g (0.047 mol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure-ethylester in 100 mL EtOH wurde 50 mL (0.100 mol) 2 M wässrige

NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, der Rückstand mit Eiswasser verdünnt und mit 2 M wässriger HCl angesäuert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 70 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.10 g (98 % der Theorie)

$C_{10}H_8ClF_3O_3$ (M= 268.622)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 267/269

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 267/269 (Cl)

122c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionamid-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 0.364 g (1.500 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z1b), 0.403 g (1.500 mmol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure und 0.562 g (1.750 mmol) TBTU in 10 mL abs. THF wurde 0.342 mL (2.000 mmol) Ethyl-diisopropylamin zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / 10 % konz. wässriger Ammoniak in MeOH 100:0 → 5:95) gereinigt.

Ausbeute: 450 mg (57 % der Theorie)

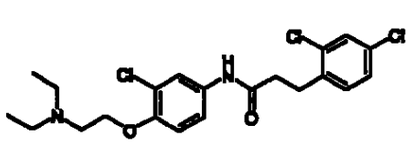
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ * HCl (M= 529.818)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 493/495/497

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 493/495/497 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 95:5:0.5).

Beispiel 123:



123) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-phenyl)-propionamid

185

Eine Lösung von 0.271 g (1.236 mmol) (3-(2,4-Dichlor-phenyl)-propionsäure in 3.00 mL Thionylchlorid wurde 2 Stunden bei RT gerührt, i. vac. eingeengt und in 10 mL Dichlormethan gelöst. Diese Lösung des Säurechlorids wurde langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung von 0.300 (1.236 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Zwischenprodukt Z1b) und 0.32 mL (1.854 mmol) Ethyl-diisopropylamin in 10 mL Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (11 % der Theorie)

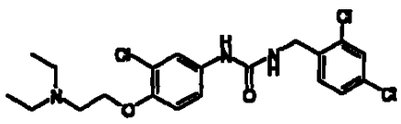
$C_{21}H_{25}Cl_3N_2O_2$ (M= 443.)

Ber. Molpeak $(M-Na)^-$: 441/443/445

gef.: Molpeak $(M-Na)^-$: 441/443/445 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

Beispiel 124:



124) 1-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichlor-benzyl)-harnstoff

Zu einer Lösung von 345 mg (1.236 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin-hydrochlorid (Zwischenprodukt Z1b) und 0.56 mL (4.000 mmol) Triethylamin in 40 mL THF wurde 203 mg (1.236 mmol) CDT in 4 mL DMF zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei RT gerührt. 176 mg (1.236 mmol) 2,4-Dichlor-benzylamin wurde zugegeben, das Reaktionsgemisch 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 80:20:1) gereinigt und das Produkt mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 300 mg (55 % der Theorie)

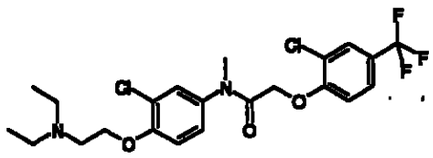
$C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_2$ (M= 444.792)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 444/446/448

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 444/446/448 (Cl_3)

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 80:20:1)

Beispiel 125:



125a) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 0.500 g (2.06 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin und 0.495 g (2.266 mmol) Boc-Anhydrid in 10 mL Dichlormethan wurde bei RT 0.31 mL (2.266 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 48 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und die org. Phase mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 500 mg (71 % der Theorie)

$C_{17}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 342.869)

Ber. Molpeak $(M+H^+$: 343/345

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 343/345 (Cl)

125b) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Suspension von 165 mg (4.374 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 mL abs. THF eine Lösung von 500 mg (1.458 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 10 mL THF langsam zugetropft und das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt. 165 µL Wasser, 165 µL 15% wässrige NaOH-Lösung und weitere 495 µL Wasser wurde zugegeben und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 180 mg (48 % der Theorie)

187

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256.778)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 257/259

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 257/259 (Cl)

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1)

125c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-methyl-acetamid

Zu einer Suspension von 231 mg (0.911 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Zwischenprodukt Z2b) in 5 mL abs. THF wurden 293 mg (0.911 mmol) TBTU und 123 mg (0.911 mmol) HOBT zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei RT gerührt. 180 mg (0.701 mmol) [3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methyl-amin und 0.18 mL (1.051 mmol) Ethyl-diisopropylamin wurde zugegeben, das Gemisch 16 Stunden bei RT gerührt und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wäßriger Ammoniak 85:15:1) gereinigt.

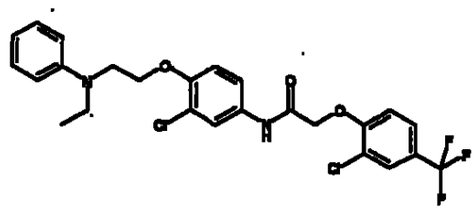
Ausbeute: 150 mg (43 % der Theorie)

$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 493.357)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 493/495/497

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 493/495/497 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.416 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).



Beispiel 126:

126) N-[3-Chlor-4-[2-(ethyl-phenyl-amino)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift V ausgehend von 0.422 g (0.816 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-oxo-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z3d) und 0.094 mL (0.739 mmol) N-Ethylanilin erhalten.

Ausbeute: 20 mg (6.2% der Theorie)

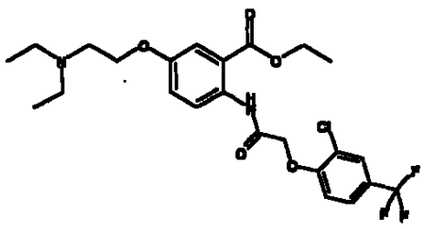
$C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 527.375)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 525/527/529

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 525/527/529 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.94 (Kieselgel, EtOAc)

Beispiel 127:



2-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 1.00 g (3.567 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.908 g (3.567 mmol) 2-Amino-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester (Z25c) erhalten.

Ausbeute: 1.700 g (92% der Theorie)

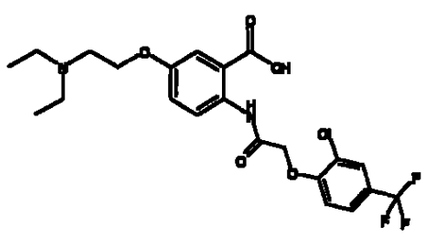
$C_{24}H_{28}ClF_3N_2O_5$ (M= 516.949)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 515/517

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 515/517 (Cl)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 128:



128) 2-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure

Zu einer Lösung von 0.900 g (1.741 mmol) 2-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-5-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester (Beispiel 127) in 30 mL EtOH wurde 10 mL wässr. NaOH (1N) zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT

189

gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 mL wässr. HCl (1M) angesäuert und 30 Min. mit Ultraschall behandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C i. vac. getrocknet.

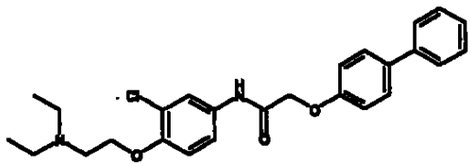
Ausbeute: 0.640 g (75% der Theorie)

$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_5$ (M= 488.895)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 487/489

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 487/489 (Cl)

Beispiel 129:



129) 2-(Biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (Biphenyl-4-yloxy)-essigsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin hergestellt.

Ausbeute: 0.560 g (58% der Theorie)

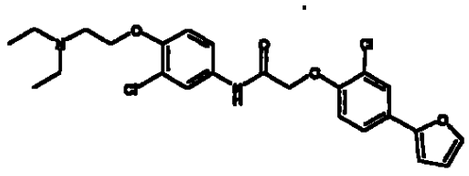
$C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 452.986)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 453/455

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 453/455 (Cl)

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässriger Ammoniak 75:15:15:1).

Beispiel 130:



130a) (2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.407 mmol) (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26), 0.784 g (6.800 mmol) 2-Furanboronsäure und 0.196 g (0.170 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium in 65 mL Dioxan wurde 3.5 mL wässr. Natriumcarbonat-Lösung (1 M) zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, i. vac. eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden

mit ges. wäser. Natriumbicarbonat, Wasser und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 0.800 g (84% der Theorie)

$C_{14}H_{13}ClO_4$ (M= 280.710)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 281/283

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 281/283 (Cl)

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

130b) (2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure

Zu einer Lösung von 0.280 g (2.672 mmol) (2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester (130a) in 20 mL abs. EtOH wurde 0.40 g (10.00 mmol) NaOH in 5 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Rektionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit halbkonz. wäser. HCl auf pH 1 angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.630 g (93% der Theorie)

$C_{12}H_9ClO_4$ (M= 252.656)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 251/253

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 251/253 (Cl)

130c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-essigsäure (130b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.380 g (79% der Theorie)

$C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_4$ (M= 477.392)

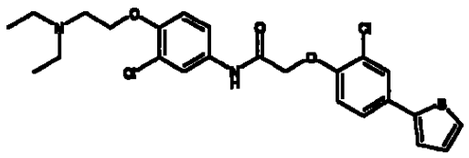
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 477/479/481

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 477/479/481 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.70 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 131:

191



131a) (2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und Thiophen-2-boronsäure.

Ausbeute: 0.730 g (72% der Theorie)

$C_{14}H_{13}ClO_3S$ (M= 296.775)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 297/299

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 297/299 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

131b) (2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester (131a).

Ausbeute: 0.600 g (95% der Theorie)

$C_{12}H_9ClO_3S$ (M= 268.721)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 267/269

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 267/269 (Cl)

131c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-essigsäure (131b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.410 g (83% der Theorie)

$C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ (M= 493.456)

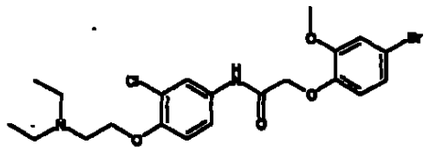
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 491/493/495

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 491/493/495 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.64 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 132:

192



132a) 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2a aus Brom-essigsäure-ethylester und 2-Methoxy-4-bromphenol.

Ausbeute: 3.600 g (83% der Theorie)

$C_{11}H_{13}BrO_4$ (M= 289.128)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 289/291

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 289/291 (Br).

132b) 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure-ethylester (132a).

Ausbeute: 3.250 g (quant. Ausbeute)

$C_9H_9BrO_4$ (M= 289.128)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 261/263

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 261/263 (Br).

132c) 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-N-[3-chloro-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-essigsäure (132b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.050 g (20% der Theorie)

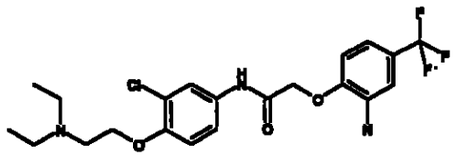
$C_{21}H_{28}BrClN_2O_4$ (M= 485.809)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 485/487/489

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 485/487/489 (BrCl)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 133:



133) 2-(2-Amino-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Eine Suspension von 0.280 g (0.570 mmol) 2-(2-Amino-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 65) und 50 mg Raney-Nickel in 10 mL MeOH wurde 5 h bei 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Alox, N, Akt. II-III, Gradient Dichlormethan / MeOH 49:1 → 19:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 0.180 g (69% der Theorie)

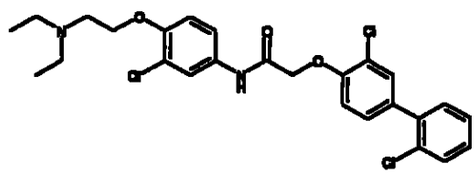
$C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_3$ (M= 459.900)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 460/462

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462 (Cl)

R_f-Wert: 0.42 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 134:



134a) (3,2'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und 2-Chlorphenylboronsäure.

Ausbeute: 1.070 g (97% der Theorie)

$C_{16}H_{14}Cl_2O_3$ (M= 325.194)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

134b) (3,2'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (3,2'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester (134a).

Ausbeute: 0.900 g (92% der Theorie)

$C_{14}H_{10}Cl_2O_3$ (M= 297.140)

194

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 295/297/299

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 295/297/299 (Cl_2)

134c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(3,2'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (3,2'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (134b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.250 g (48% der Theorie)

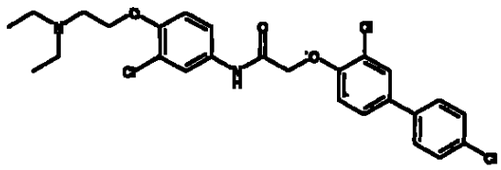
$C_{28}H_{27}Cl_3N_2O_3$ (M= 521.876)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525/527

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525/527 (Cl_3)

R_f-Wert: 0.65 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 135:



135a) (3,4'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und 4-Chlorphenylboronsäure.

Ausbeute: 0.430 g (68% der Theorie)

$C_{16}H_{14}Cl_2O_3$ (M= 325.194)

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

135b) (3,4'-Dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (3,4'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester (135a).

Ausbeute: 0.299 g (76% der Theorie)

$C_{14}H_{10}Cl_2O_3$ (M= 297.140)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 295/297/299

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 295/297/299 (Cl_2)

135c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(3,4'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (3,4'-dichlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (135b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.280 g (60% der Theorie)

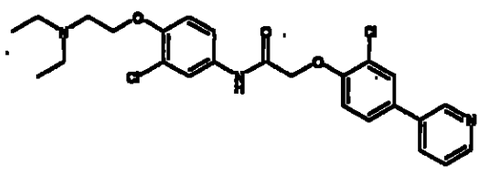
$C_{28}H_{27}Cl_3N_2O_3$ (M= 521.876)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525/527

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525/527 (Cl_3)

R_f-Wert: 0.48 (Alox, Dichlormethan / MeOH 50:1).

Beispiel 136:



136a) (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und Pyridin-3-boronsäure.

Ausbeute: 0.420 g (58 % der Theorie)

$C_{16}H_{14}ClNO_3$ (M= 291.737)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:3).

136b) (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure

Zu einer Lösung von 0.400 g (1.371 mmol) (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure-ethylester in 40 mL abs. EtOH wurde 250 mg (6.250 mmol) NaOH in 10 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässr. HCl (1 M) auf pH 7.5 angesäuert, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0.269 g (74 % der Theorie)

$C_{13}H_{10}ClNO_3$ (M= 263.683)

Ber. Molpeak $(M+Na)^+$: 264/266

196

gef.: Molpeak $(M+Na)^+$: 264/266 (Cl_3)

136c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-essigsäure (136b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.328 g (75% der Theorie)

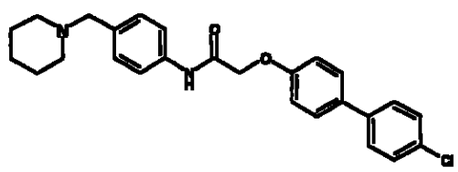
$C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_3$ (M= 488.418)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 488/490/492

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 488/490/492 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.47 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 137:



137a) (4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

Zu einer Lösung von 0.750 g (2.000 mmol) (4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-tert-butylester in 20 mL Dichlormethan wurde 1.5 mL TFA zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und mit 1 M wässr. NaOH und EtOAc verdünnt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und bei 80 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.522 g (quant. Ausbeute)

$C_{14}H_{11}ClO_3$ (M= 262.695)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 261/263

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 261/263 (Cl)

137b) 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (4'-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (137a) und 4-Piperidin-ylmethyl-phenylamin hergestellt.

Ausbeute: 0.140 g (40% der Theorie)

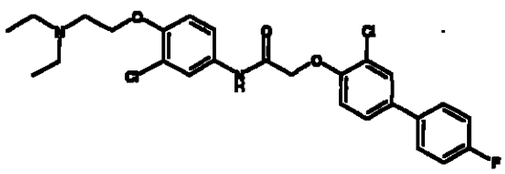
$C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 434.970)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 435/437

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 435/437 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 138:



138a) (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 130a aus (4-Brom-2-chlor-phenoxy)-essigsäure-ethylester (Z26) und 4-Fluor-phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.850 g (81% der Theorie)

$C_{16}H_{14}ClFO_3$ (M= 308.740)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 309/311

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 309/311 (Cl)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

138b) (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure-ethylester (138a).

Ausbeute: 0.520 g (67% der Theorie)

$C_{14}H_{10}ClFO_3$ (M= 280.685)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 279/281

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 279/281 (Cl)

138c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(3-chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (3-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (138b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.440 g (87% der Theorie)

198

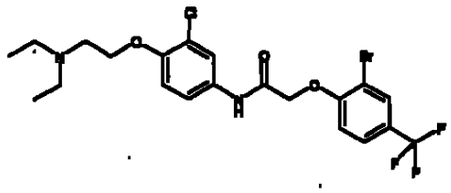
$C_{28}H_{27}Cl_2FN_2O_3$ (M= 505.421)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 505/507/509

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 505/507/509 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.46 (Alox, Dichlormethan / MeOH 50:1).

Beispiel 139:



139a) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester

Eine Lösung von 2.650 g (11.000 mmol) 2-Brom-4-trifluormethyl-phenol und 1.47 mL 13.20 mmol) Brom-essigsäure-ethylester in 20 mL Hünigbase wurde 5 h bei 120 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt und die org. Phase mit Wasser, ges. wässr. Natriumbicarbonat und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulechromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 19:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 2.80 g (78% der Theorie)

$C_{11}H_{10}BrF_3O_3$ (M= 327.100)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 327/329

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 327/329 (Br)

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Dichlormethan).

139b) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 130b aus (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester (139a).

Ausbeute: 2.150 g (84% der Theorie)

$C_9H_6BrF_3O_3$ (M= 299.046)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 297/299

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 297/299 (Br)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 49:1).

199

139c) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (139b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.450 g (86% der Theorie)

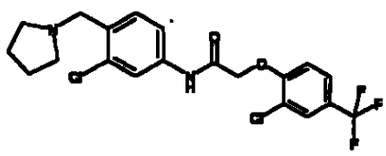
$C_{21}H_{23}BrClF_3N_2O_3$ (M= 523.781)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 523/525/527

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 523/525/527 (BrCl)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1),

Beispiel 140:



140a) 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 7.400 g (29.543 mmol) 1-Brommethyl-2-chlor-4-nitro-benzol und 5.00 mL (59.300 mmol) Pyrrolidin in 150 mL Acetonitril wurde 10.50 g (74.452 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL Dichlormethan verdünnt, filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 6.100 g (86% der Theorie)

$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$ (M= 240.691)

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

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

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2:1).

140b) 3-Chlor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamin

Eine Suspension von 1.00 g (4.155 mmol) 1-(2-Chlor-4-nitro-benzyl)-pyrrolidin (140a) und 100 mg Raney-Nickel in 30 mL MeOH wurden bei RT und 10 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.840 g (96% der Theorie)

$C_{11}H_{15}ClN_2$ (M= 210.709)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 211/213

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 211/213 (Cl)

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässr. Ammoniak 75:15:15:1).

140c) N-(3-Chlor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 3-Chlor-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamin (140b) hergestellt.

Ausbeute: 0.360 g (51% der Theorie)

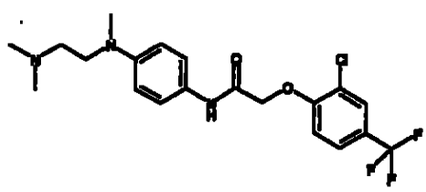
$C_{20}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 447.288)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 447/449/451

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 447/449/451 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Dichlormethan / EtOAc / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 350:75:75:10).

Beispiel 141:



141a) N,N,N'-Trimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin

3.600 g (25.514 mmol) 1-Fluor-4-nitrobenzol und 8.00 mL (62.948 mmol) N,N,N'-Trimethyl-ethylen-1,2-diamin wurden 1 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf RT gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 5.771 g (quant. Ausbeute)

$C_{11}H_{17}N_3O_2$ (M= 223.277)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 224

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 224

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, EtOAc / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:1).

141b) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylbenzol-1,4-diamin

Eine Suspension von 5.770 g (25.842 mmol), N,N'-Trimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin (141a) und 0.60 g Pd/C (10%) in EtOH wurde 4.5 h bei 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.162 g (63% der Theorie)

$C_{11}H_{18}N_3$ (M= 1943.294)

141c) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-{4-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-phenyl}-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylbenzol-1,4-diamin (141b) hergestellt.

Ausbeute: 0.110 g (37% der Theorie)

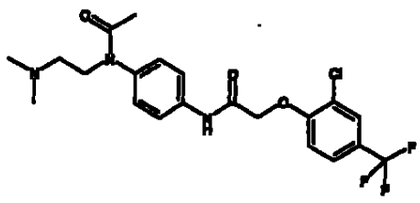
$C_{20}H_{23}ClF_3N_3O_2$ (M= 429.873)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 430/432

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 430/432 (Cl)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 142:



142a) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid

Eine Lösung von 50 g (0.239 mol) N,N-Dimethyl-N'-(4-nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin in 500 mL Essigsäure-anhydrid wurde 3.5 h bei 130 °C gerührt, anschließend i. vac.

202

eingeengt und mit ges. wässr. Natriumbicarbonat neutralisiert. Der Rückstand wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 58.36 g (97% der Theorie)

$C_{12}H_{17}N_3O_3$ (M= 251.288)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 252

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 252

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

142b) N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamid

Hergestellt analog zu Beispiel 141b ausgehend von N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid) (142a).

Ausbeute: 50.66 g (99% der Theorie)

$C_{12}H_{19}N_3O$ (M= 221.305)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 222

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 222

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

142c) N-[4-[Acetyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamid (142b) hergestellt.

Ausbeute: 0.200 g (64% der Theorie)

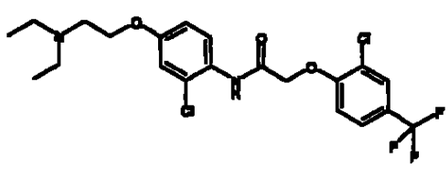
$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_3$ (M= 457.884)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 458/460

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 458/460 (Cl)

R_f-Wert: 0.64 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 143:



143) N-[2-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 0.254 g (0.982 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.119 mL (1.080 mmol) N-Methylmorpholin in 20 mL abs. THF wurde bei -10 °C 0.141 mL (1.080 mmol) Chlorameisensäure-isopropylester zugetropft und das Gemisch weitere 10 Min. gerührt. 0.250 g (1.031 mmol) 2-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z27b) wurde zugegeben, das Gemisch 1 h bei RT gerührt und anschließend i. vac. eingeengt. Wasser wurde zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.210 g (45% der Theorie)

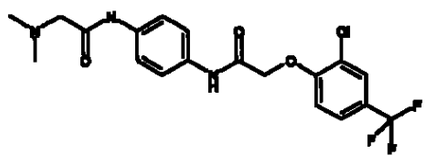
$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 479.330)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 479/481/483

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 479/481/483 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.67 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Beispiel 144:



144) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-dimethylamino-acetylamino)-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und N-(4-Amino-phenyl)-2-dimethylamino-acetamid.

Ausbeute: 0.270 g (64% der Theorie)

$C_{19}H_{19}ClF_3N_3O_3$ (M= 429.830)

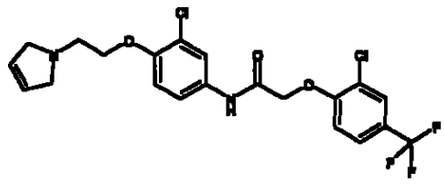
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 430/432

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 430/432 (Cl)

R_f-Wert: 0.82 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

204

Beispiel 145:



145) N-[3-Chlor-4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Eine Lösung von 0.145 g (0.300 mmol) N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 30.6 µL (0.400 mmol) 2,5-Dihydro-1H-pyrrol in 2 mL Hünigbase wurde 3h bei 80 °C gerührt und anschließend i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Dichlormethan / MeOH 20:0 → 19:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 85 mg (60% der Theorie)

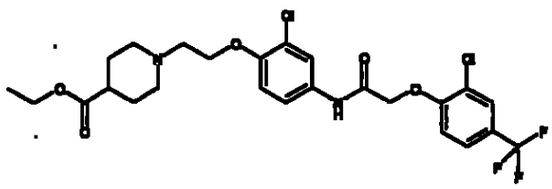
$C_{21}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 475.298)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 475/477/479

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 475/477/479 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.35 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 146:



146) 1-(2-[2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy]-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester

Hergestellt analog zu Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und Piperidin-4-carbonsäure-ethylester.

Ausbeute: 190 mg (82% der Theorie)

$C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 563.406)

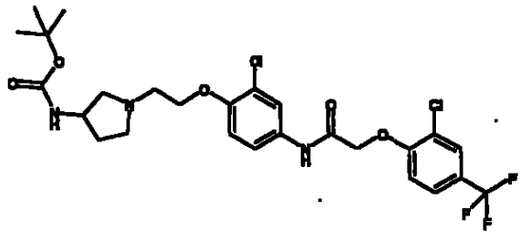
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 563/565/567

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 563/565/567 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

205

Beispiel 147:



147) [1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog zu Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester.

Ausbeute: 230 mg (95% der Theorie)

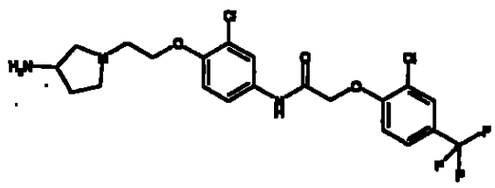
$C_{28}H_{30}Cl_2F_3N_3O_5$ (M= 592.447)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 592/594/596

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 592/594/596 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 148:



148) N-{4-[2-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 0.230 g (0.340 mmol) [1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 147) in 2 mL Dichlormethan wurde bei RT 0.80 mL (10.380 mmol) TFA zugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet. Das Produkt wurde als Bis-trifluoracetat-Salz erhalten.

206

Ausbeute: 230 mg (94% der Theorie)

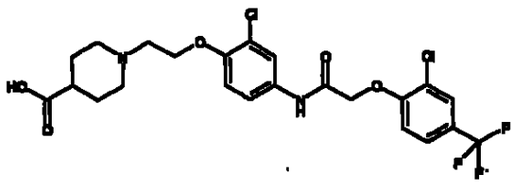
$C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3O_3 * 2\ C_2HF_3O_2$ (M= 720.378)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 492/494/496

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.45 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 149:



149) 1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure

Zu einer Lösung von 150 mg (0.270 mmol) 1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester (Beispiel 146) in 4 mL EtOH wurde bei RT 2 mL wässr. NaOH (1 M) zugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 mL wäser. HCl (1 M) neutralisiert, i. vac. eingeengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (69% der Theorie)

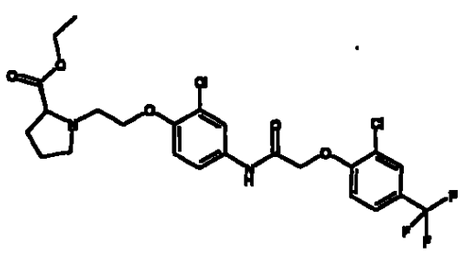
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 535.351)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 535/537/539

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 535/537/539 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 4:1).

Beispiel 150:



207

150) (S)-1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester

Hergestellt analog zu Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester.

Ausbeute: 200 mg (89% der Theorie)

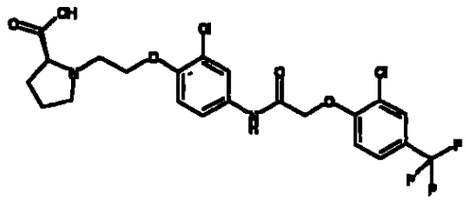
$C_{24}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 549.378)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 549/551/553

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 549/551/553 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.53 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 151:



151) (S)-1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 149 ausgehend von (S)-1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester (Beispiel 150).

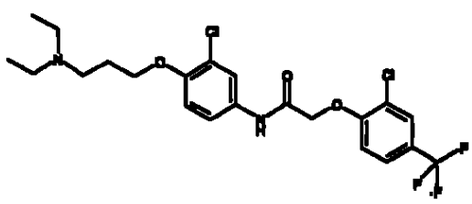
Ausbeute: 114 mg (30% der Theorie)

$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 521.324)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525 (Cl_2).

Beispiel 152:



206

152) N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenylamin (Z29b).

Ausbeute: 330 mg (68% der Theorie)

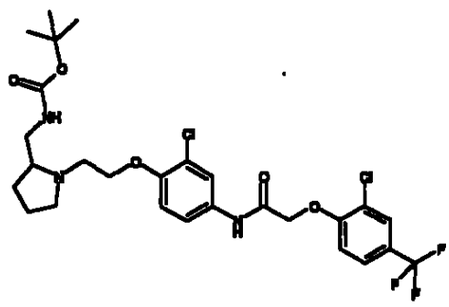
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 493.357)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 493/495/497

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 493/495/497 (Cl_2).

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 153:



153) [1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und Pyrrolidin-2-ylmethyl-carbaminsäure-tert-butylester.

Ausbeute: 280 mg (quant. Ausbeute)

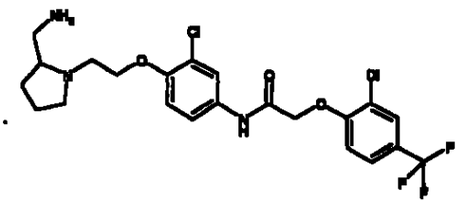
$C_{27}H_{32}Cl_2F_3N_3O_5$ (M= 606.474)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 604/606/608

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 604/606/608 (Cl_2).

R_f-Wert: 0.85 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 154:



154) N-[4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 148 ausgehend von [1-(2-[2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester (Beispiel 153).

Ausbeute: 280 mg (quant. Ausbeute)

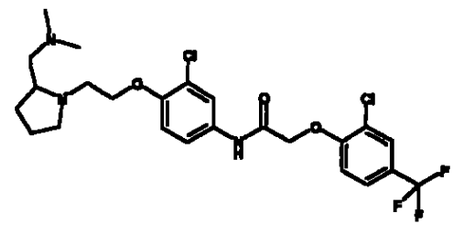
$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3 * C_2HF_3O_2$ (M= 734.405)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 504/506/508

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 504/506/508 (Cl_2).

R_f-Wert: 0.14 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 155:



155) N-[3-Chlor-4-[2-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 250 mg (0.340 mmol) N-[4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Beispiel 154) in 7 mL MeOH wurde 0.46 mL (6.080 mmol) Formaldehyd (37% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. 103 mg (2.720 mmol) Natriumborhydrid wurde portionenweise zugegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wurde mit ges. wässr. Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 49:1) ergab das Produkt.

Ausbeute: 170 mg (94% der Theorie)

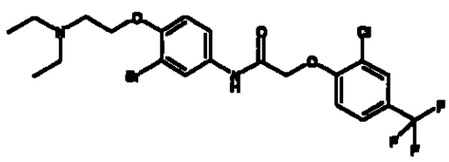
$C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$ (M= 534.410)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 534/536/538

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 534/536/538 (Cl_2).

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 156:



156) N-[3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z30b).

Ausbeute: 0.310 g (60% der Theorie)

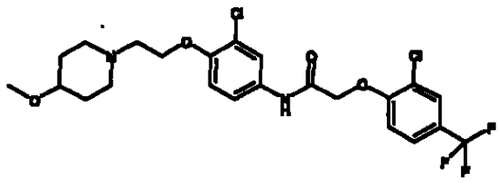
$C_{21}H_{23}BrClF_3N_2O_3$ (M= 523.781)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 523/525/527

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 523/525/527 (BrCl).

R_f-Wert: 0.64 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Beispiel 157:



157) N-[3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 4-Methoxy-piperidin.

Ausbeute: 0.200 g (94% der Theorie)

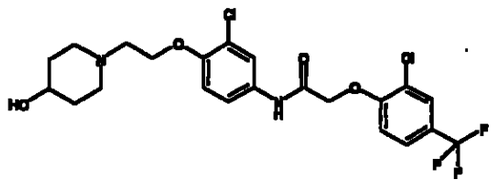
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$ (M= 521.368)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 521/523/525 (Cl_2).

R_f-Wert: 0.75 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 158:



158) N-[3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 145 ausgehend von N-[4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z28b) und 4-Hydroxy-piperidin.

Ausbeute: 0.190 g (91% der Theorie)

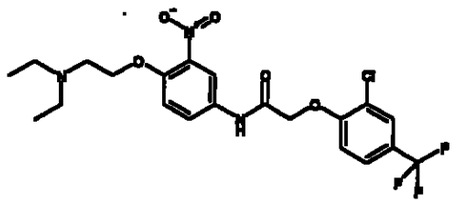
$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_4$ (M= 507.341)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 507/509/511

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 507/509/511 (Cl_2).

R_f-Wert: 0.55 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

Beispiel 159:



159) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

Hergestellt analog zu Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin (Z31a).

Ausbeute: 0.410 g (45% der Theorie)

$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_5$ (M= 489.883)

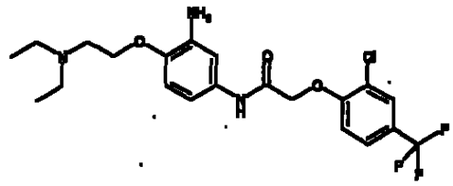
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 490/492

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 490/492 (Cl).

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

212

Beispiel 160:



160) N-[3-Amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Eine Suspension von 330 mg (0.674 mmol) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid (Beispiel 160) und 200 mg Raney-Nickel wurde bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.310 g (quant. Ausbeute)

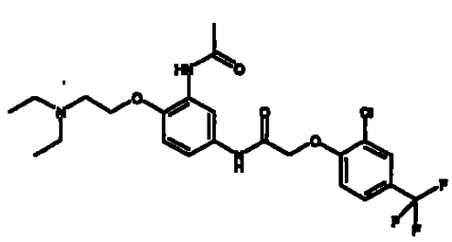
$C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_3$ (M= 459.900)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 460/462

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 460/462 (Cl).

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 161:



161) N-[3-Acetylamino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Eine Lösung von 100 mg (0.217 mmol) N-[3-Amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Beispiel 160) in 10 mL Essigsäure-anhydrid wurde 3 h bei 100 °C gerührt und anschließend i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit ges. wäss. Natriumbicarbonat versetzt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.108 g (quant. Ausbeute)

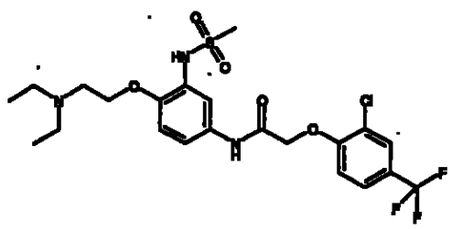
$C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_4$ (M= 501.938)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 502/504

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 502/504 (Cl).

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 162:



162) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methansulfon-ylamino-phenyl]-acetamid

Eine Lösung von 100 mg (0.217 mmol) N-[3-Amino-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Beispiel 160) in 5 mL Pyridin wurde bei 0 °C 18 µL (0.239 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben, das Gemisch langsam auf RT erwärmt und bei RT 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde lyophilisiert.

Ausbeute: 0.080 g (87% der Theorie)

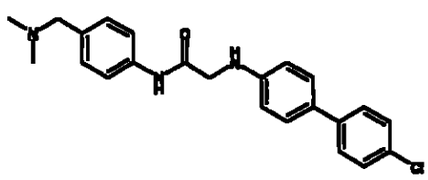
$C_{22}H_{27}ClF_3N_3O_5S$ (M= 537.990)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 538/540

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 538/540 (Cl).

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 163:

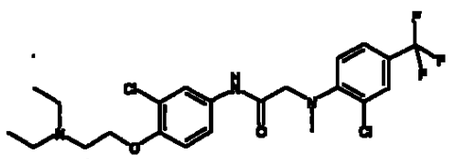


214

163a) 2-(4-Brom-phenylamino)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetamid
Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (4-Bromo-phenylamino)-essigsäure und 4-Dimethylaminomethyl-phenylamin hergestellt.
Ausbeute: 1.340 g (28% der Theorie)
$C_{17}H_{20}BrN_3O$ (M= 362.272)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 362/364
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 362/364 (Cl).
R_f-Wert: 0.68 (Alox, Dichlormethan / MeOH 19:1).

163b) 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylamino)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetamid
Hergestellt analog zu Beispiel 130a ausgehend von 2-(4-Brom-phenylamino)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acetamid (Beispiel 163a) und 4-Chlor-phenyl-boronsäure.
Ausbeute: 0.160 g (41% der Theorie)
$C_{23}H_{24}ClN_3O$ (M= 393.920)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 394/396
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 394/396 (Cl).
R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wäser. Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 164:



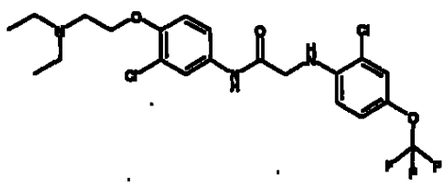
164a) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amin
Zu einer Lösung von 2.100 g (10.738 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenylamin in 10 mL DMF wurde unter Stickstoff-Atmosphäre 7.04 mL (59.059 mmol) N,N-Dimethyl-formamid-dimethylacetal zugegeben und das Gemisch 5 h bei 60 °C und 16 h bei RT gerührt. 1.421 g (37.583 mmol) Natriumborhydrid wurde zugegeben und das Gemisch weiter 3 h bei 60 °C gerührt. Ges. wäss. Natriumbicarbonat wurde zugegeben und das Gemisch mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. bei 30 °C eingeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether) ergab das Produkt.
Ausbeute: 1.100 g (49% der Theorie)

215

$C_8H_7ClF_3N$ (M= 209.600)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 210/212
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 210/212 (Cl).
R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 9:1).

164b) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-[(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amino]-acetamid
Eine Lösung von 0.200 g (0.450 mmol) 2-Brom-*N*-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid-hydrobromid und 0.141 g (0.675 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amin (Beispiel 164a) in 2 mL DMF wurde 2 h in der Mikrowelle auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, mit 3 mL DMF verdünnt und mittels HPLC-MS (Stable Bond C18; 3.5 µm; Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 → 1:9:0.01 über 9 min) gereinigt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.
Ausbeute: 36 mg (15% der Theorie)
$C_{22}H_{26}Cl_2F_3N_3O_2 * CH_2O_2$ (M= 538.399)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 492/494/496
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2).
R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, EtOAc / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 165:



165a) (2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenyl-amino)-essigsäure-ethylester
Zu einer Lösung von 0.95 g (4.266 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amin in 10 mL Hünigbase wurde bei RT 0.566 mL (5.000 mmol) Bromessigsäure-ethylester zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Wasser wurde zugegeben und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser, ges. wässr. Natriumbicarbonat und ges. wässr. NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

216

Ausbeute: 1.200 g (57% der Theorie)

$C_{11}H_{11}ClF_3NO_3$ (M= 297.663)

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

165b) (2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenyl-amino)-essigsäure

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2b ausgehend von [(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-amino]-essigsäure-ethylester (Beispiel 165a).

Ausbeute: 0.630 g (97% der Theorie)

$C_9H_7ClF_3NO_3$ (M= 209.600)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 210/212

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 210/212 (Cl).

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 9:1).

165c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-phenylamino)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (2-Chlor-4-trifluormethoxy-phenyl-amino)-essigsäure (Beispiel 165b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) hergestellt.

Ausbeute: 0.220 g (44% der Theorie)

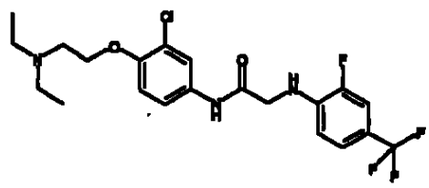
$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ (M= 494.345)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 492/494/496

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 492/494/496 (Cl).

R_f-Wert: 0.48 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 166:



166a) (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 165a ausgehend von 2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamin und Bromessigsäure-ethylester. Das Rohprodukt wurde mittels

217

Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 20:0 → 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.980 g (82% der Theorie)

$C_{11}H_{11}F_4NO_2$ (M= 265.209)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 266

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 266

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

166b) (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure

Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2b ausgehend von (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester (Beispiel 166a). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH 20:0 → 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.670 g (79% der Theorie)

$C_9H_7F_4NO_2$ (M= 237.155)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 236

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 236.

166c) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von (2-Fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure (Beispiel 166b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) erhalten.

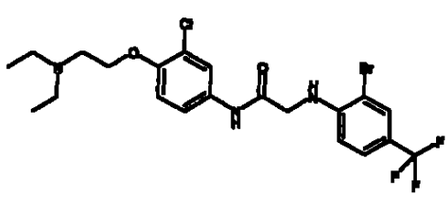
Ausbeute: 0.150 g (32% der Theorie)

$C_{21}H_{24}ClF_4N_3O_2$ (M= 461.891)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 462/464

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 462/464 (Cl)

Beispiel 167:



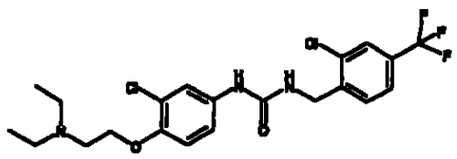
218

167a) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester
Hergestellt analog Beispiel 166a ausgehend von 2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamin und Bromessigsäure-ethylester.
Ausbeute: 1.200 g (36% der Theorie)
$C_{11}H_{11}BrF_3NO_2$ (M= 326.115)
R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 3:1).

167b) (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure
Hergestellt analog Zwischenprodukt Z2b ausgehend von (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure-ethylester (Beispiel 167a).
Ausbeute: 0.438 g (quant. Ausbeute)
$C_8H_7BrF_3NO_2$ (M= 298.061)
Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 296/298
gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 296/298.

167c) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid
Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von (2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-essigsäure (Beispiel 167b) und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) erhalten.
Ausbeute: 0.300 g (84% der Theorie)
$C_{21}H_{24}BrClF_3N_3O_2$ (M= 522.797)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 522/524/526
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 522/524/526 (BrCl)
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 168:



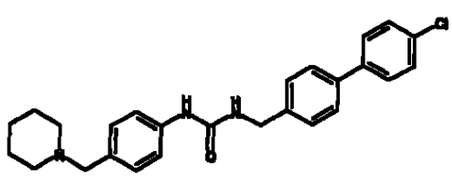
168a) 2-Chlor-4-trifluormethyl-benzylamin

219

Eine Suspension von 1.000 g (4.865 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-benzonitril und 100 mg Raney-Nickel in konz. methanolischem Ammoniak wurde 20 h bei RT und 3 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.
Ausbeute: 0.870 g (85% der Theorie)
$C_8H_7ClF_3N$ (M= 209.600)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 210/212
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 210/212 (Cl)
R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2:1).

168b) 1-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-harnstoff
Zu einer Lösung von 0.870 g (4.151 mmol) 2-Chlor-4-trifluormethyl-benzylamin (Beispiel 168a) in 50 mL abs. THF wurde bei 0 °C 0.770 g (4.457 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. 1.080 g (4.449 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z1b) wurde zugegeben und das Gemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die org. Phase wurde mit 15% wässr. Kaliumcarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit Diisopropylether verrieben, der Niederschlag abfiltriert, mit Diisopropylether gewaschen und im HV getrocknet.
Ausbeute: 0.570 g (29% der Theorie)
$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ (M= 478.346)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 478/480/482
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 478/480/482 (Cl_2)
R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / Cyclohexan / konz. wässr. Ammoniak 70:15:15:2).

Beispiel 169:



169) 1-(4'-Chlor-biphenyl-4-ylmethyl)-3-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 168b ausgehend von C-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-methylamin und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Dichlormethan / MeOH 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 0.390 g (90% der Theorie)

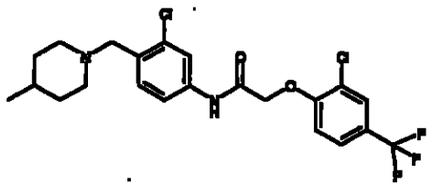
$C_{25}H_{25}ClN_3O$ (M= 433.986)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 434/436

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 434/436 (Cl)

R_f-Wert: 0.42 (Alox, Dichlormethan / MeOH 39:1).

Beispiel 170:



170) N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Zu einer Lösung von 0.206 g (0.500 mmol) N-(3-Chlor-4-chlormethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z32b) in 5 mL abs. THF wurde 0.24 mL (2.000 mmol) 4-Methylpiperidin zugegeben und das Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.214 g (90% der Theorie)

$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 475.342)

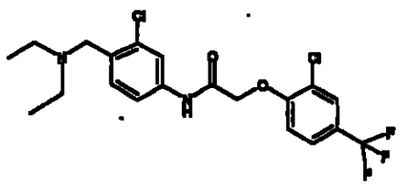
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 475/477/479

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 475/477/479 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.66 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Beispiel 171:

221



171) N-(3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 170 ausgehend von N-(3-Chlor-4-chlormethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid (Z32b) und Diethylamin. Das Rohprodukt wurde aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.154 g (69% der Theorie)

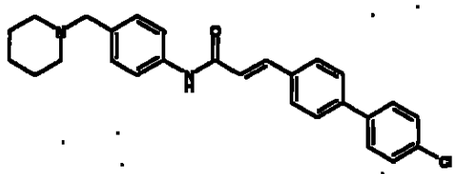
$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 449.304)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 449/451/453

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 449/451/453 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.53 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Beispiel 172:



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

Eine Lösung von 0.544 g (2.103 mmol) (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure, 0.440 g (2.313 mmol) 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin, 0.736 g (2.313 mmol) TBTU, 0.313 g (2.313 mmol) HOBt und 1.025 mL (7.361 mmol) Triethylamin in 10 mL DMF wurde 3 h bei RT gerührt und dann auf Eiswasser und wenig EtOAc gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.154 g (69% der Theorie)

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430.982)

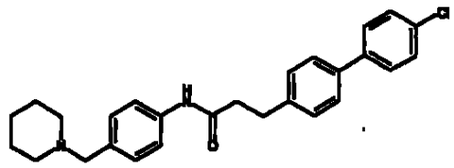
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 431/433

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 431/433 (Cl)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

222

Beispiel 173:



173) 3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionamid

Eine Suspension von 0.200 g (0.464 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid (Beispiel 172) und 100 mg Raney-Nickel in 50 mL EtOAc wurde bei RT und 50 psi hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und bei 50 °C i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 55 mg (27% der Theorie)

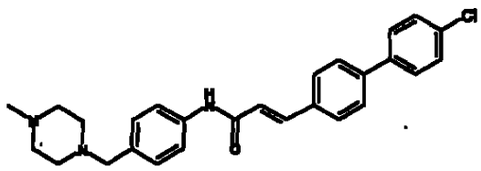
$C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 432.998)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 433/435

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 433/435 (Cl)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 174:



174) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und 4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 0.410 g (61% der Theorie)

$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445.997)

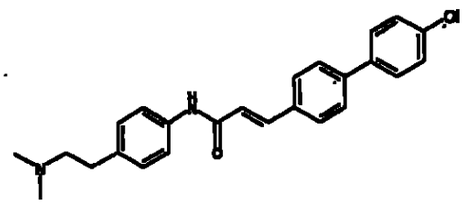
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 446/448

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 446/448 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

223

Beispiel 175:



175) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenyl]-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamin.

Ausbeute: 0.350 g (58% der Theorie)

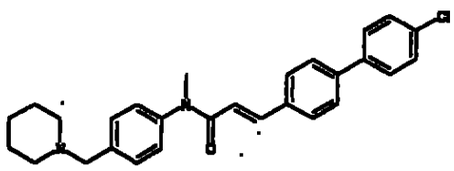
$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M= 404.944)

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

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

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 176:



176) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-methyl-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und.Methyl-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin.

Ausbeute: 0.200 g (45% der Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445.009)

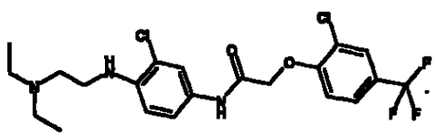
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 445/447

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 177:

224.



177) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.270 g (1.060 mmol) (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.260 g (1.080 mmol) 2-Chlor-*N'*-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin (Z42b) hergestellt.

Ausbeute: 0.340 g (67% der Theorie)

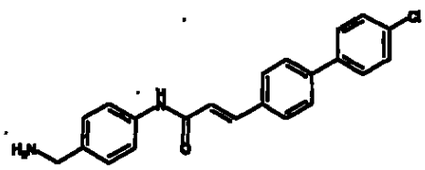
$C_{21}H_{24}Cl_2N_3O_2$ (M= 478.346)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 478/480/482

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 478/480/482 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.45 (Alox, Dichlormethan / MeOH 45:1).

Beispiel 178:



178a) {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester. Das Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 1.000 g (72% der Theorie)

$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 462.981)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 463/465

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 463/465 (Cl)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

178b) (E)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(4'-chlor-biphenyl-4-yl)-acrylamid

225

Zu einer Suspension von 0.950 g (2.050 mmol) {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 50 mL abs. Dichlormethan wurde bei RT 5 mL TFA zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, mit Toluol versetzt und erneut i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. bei 80 °C getrocknet. Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.930 g (95% der Theorie)

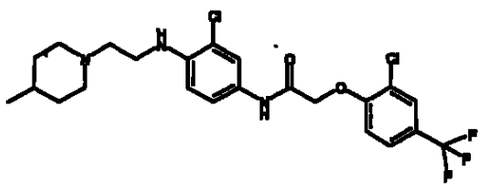
$C_{22}H_{19}ClN_2O * C_2HF_3O_2$ (M= 476.887)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 363/365

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 363/365 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 179:



179) N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.270 g (1.060 mmol) (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 0.290 g (1.080 mmol) 2-Chlor-*N*'-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzene-1,4-diamin (Z43d) hergestellt.

Ausbeute: 0.360 g (67% der Theorie)

$C_{23}H_{26}Cl_2F_3N_3O2$ (M= 503.384)

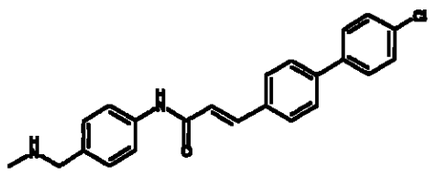
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 504/506/508

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 504/506/508 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.44 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 180:

226



180a) {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-acrylsäure und (4-Amino-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester (Z33b). Das Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.620 g (43% der Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 477.008)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 477/479

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 477/479 (Cl)

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

180b) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-methylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 178 ausgehend von {4-[(E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-acryloylamino]-benzyl}-methyl-carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 179). Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.540 g (87% der Theorie)

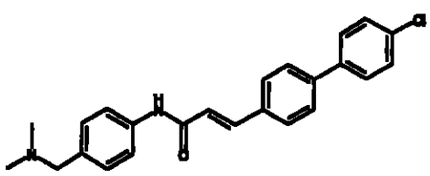
$C_{23}H_{21}ClN_2O * C_2HF_3O_2$ (M= 490.914)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 377/379

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 377/379 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 181:



181) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.100 g (0.280 mmol) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-methylaminomethyl-phenyl)-acrylamid (Beispiel 180) in 1 mL Ameisensäure wurde bei

227

0 °C 1.00 mL Formaldehyd (37% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1h bei RT und 2 h bei 90 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. vac. eingeengt und der Rückstand mit Ether verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und i. vac. bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 81 mg (74% der Theorie)

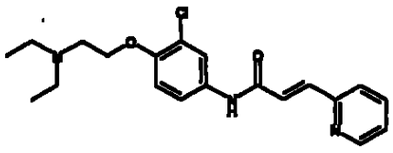
$C_{24}H_{23}ClN_2O$ (M= 390.917)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 391/393

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 391/393 (Cl)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 182:



182) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-pyridin-2-yl-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 172 ausgehend von (E)-3-Pyridin-2-yl-acrylsäure und 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z2b) bei RT (72 h) hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) und Umkristallisation aus Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 0.930 g (50% der Theorie)

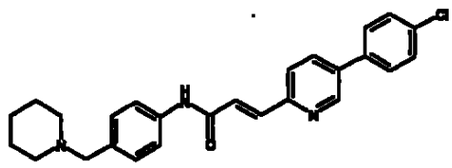
$C_{20}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 373.886)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 374/376

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 374/376 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

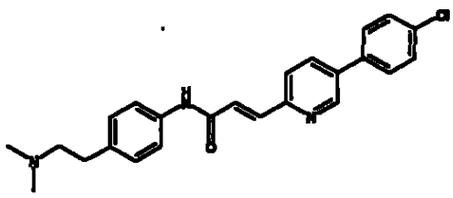
Beispiel 183:



228

183) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid
Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und 4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:0.1) gereinigt.
Ausbeute: 0.450 g (52% der Theorie)
$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M= 431.970)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 432/434
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 432/434 (Cl)
R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

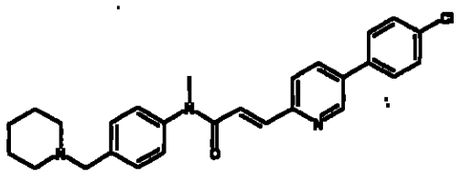
Beispiel 184:



184) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-phenyl]-acrylamid
Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:0.1) gereinigt.
Ausbeute: 0.140 g (45% der Theorie)
$C_{24}H_{24}ClN_3O$ (M= 405.931)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 406/408
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 406/408 (Cl)
R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 185:

229



185) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-methyl-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und Methyl-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / EtOH / konz. wässr. Ammoniak 50:10:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 0.300 g (67% der Theorie)

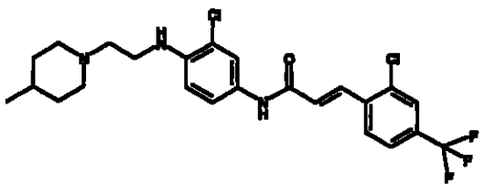
$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445.997)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 446/448

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 446/448 (Cl)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 186:



186) (E)-N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.250 g (1.000 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 0.270 g (1.000 mmol) 2-Chlor-*N'*-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-benzene-1,4-diamin (Z43d) hergestellt und mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III Gradient Dichlormethan / MeOH 100:0 → 49:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.220 g (44% der Theorie)

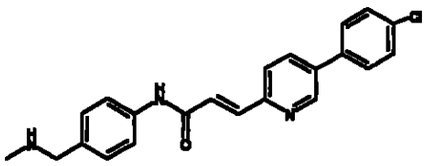
$C_{24}H_{25}Cl_2F_3N_3O$ (M= 500.396)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 500/502/504

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 500/502/504 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.70 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 187:



187a) (4-{(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino}-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog Beispiel 182 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester. Das Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.620 g (86% der Theorie)

$C_{27}H_{28}ClN_3O_3$ (M= 477.996)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 478/480

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 478/480 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

187b) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-methylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 178b ausgehend von (4-{(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino}-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester. Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.500 g (81% der Theorie)

$C_{22}H_{20}ClN_3O * C_2HF_3O_2$ (M= 491.901)

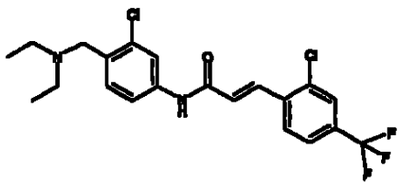
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 378/380

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 278/380 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 188:

231



188) (E)-*N*-(3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenyl)-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chlor-4-diethylaminomethyl-phenylamin (Z35b). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.192 g (43% der Theorie)

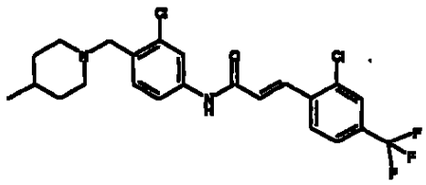
$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M= 445.316)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 445/447/449

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447/449 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.53 (Alox, Petrolether / EtOAc 3:1).

Beispiel 189:



189) (E)-N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamin (Z36b). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Petrolether / EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.176 g (37% der Theorie)

$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 471.354)

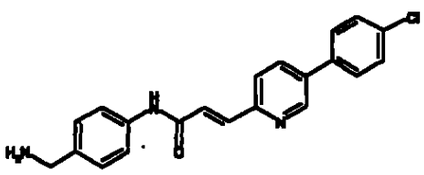
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 471/473/475

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 471/473/475 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.47 (Alox, Dichlormethan / MeOH 50:1).

232

Beispiel 190:



190a) (4-{(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino}-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Hergestellt analog Beispiel 182 ausgehend von (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylsäure (Z34b) und (4-Amino-benzyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester (Z33b). Das Rohprodukt wurde mit MeOH verrührt, der Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.610 g (88% der Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$ (M= 463.968)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 464/466

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 464/466 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

190b) (E)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 178 ausgehend von (4-{(E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acryloylamino}-benzyl)-carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 186). Das Produkt wurde als Trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 0.600 g (99% der Theorie)

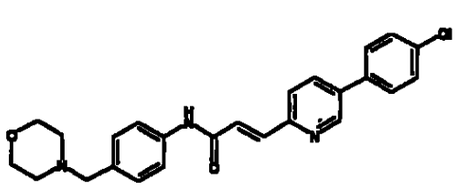
$C_{21}H_{18}ClN_3O * C_2HF_3O_3$ (M= 477.874)

Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 362/364

gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 362/364 (Cl)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 191:



233

191) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

Zu einer Lösung von 0.130 g (0.310 mmol) (E)-*N*-(4-Chlormethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid(Z38b) in 20 mL THF wurde 80 µL (0.930 mmol) Morpholin zugegeben und das Gemisch 5 h bei 50 °C und 5 h bei 75 °C gerührt. Weitere 200 µL Morpholin wurden zugegeben und das Gemisch 5 h bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1) gereinigt. Das Produkt wurde mit Ether verrührt, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. bei 70 °C getrocknet.

Ausbeute: 80 mg (60% der Theorie)

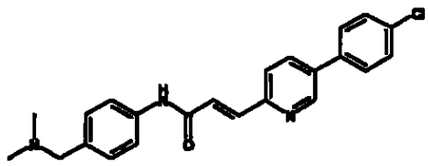
$C_{25}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 433.942)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 434/436

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 434/436 (Cl)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1).

Beispiel 192:



192) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt analog Beispiel 181 ausgehend von (E)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-acrylamid (Beispiel 190).

Ausbeute: 0.120 g (56% der Theorie)

$C_{23}H_{22}ClN_3O$ (M= 391.904)

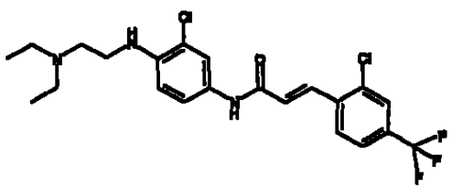
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 392/394

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 392/394 (Cl)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässr. Ammoniak 90:10:0.1).

Beispiel 193:

234



193) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt in DMF analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 2-Chlor-*N*⁴-(2-diethylamino-ethyl)-benzol-1,4-diamin (Z42b). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Dichlormethan / MeOH 49:1) und durch Verreiben in Ether/Petrolether gereinigt.

Ausbeute: 0.215 g (45% der Theorie)

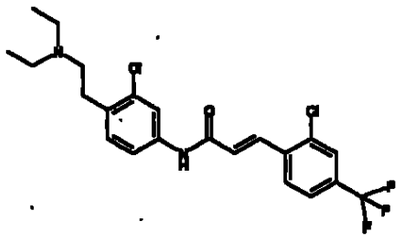
$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O$ (M= 474.357)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 474/476/478

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 474/476/478 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.58 (Alox, Dichlormethan / MeOH 49:1).

Beispiel 194:



194) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt in DMF analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chloro-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin (Z44d). Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.278 g (60% der Theorie)

$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 459.343)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 459/461/463

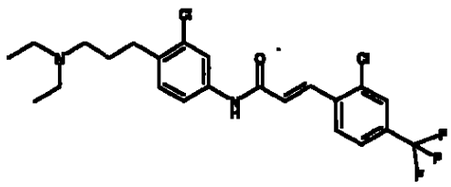
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 459/461/463 (Cl_2)

235

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 459/461/463 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.32 (Alox, Petrolether / EtOAc 1:1).

Beispiel 195:



195) (E)-N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Eine Lösung von 0.290 g (0.603 mmol) (E)-*N*-[4-(3-Brom-propyl)-3-chlor-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid (Z45d) in 2 mL Diethylamin wurde im geschlossenen Reaktionsgefäß in der Mikrowelle 5 Min. auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.180 g (63% der Theorie)

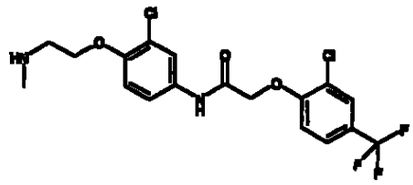
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O$ (M= 473.370)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 473/475/477

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 473/475/477 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.33 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 196:



196a) N-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

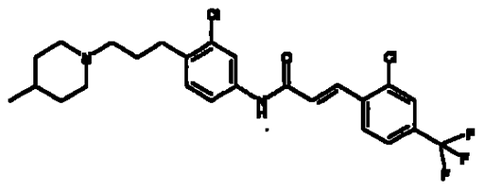
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 143 aus 260 mg (1.00 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b), 0.120 mL(1.10 mmol) N-Methylmorpholin,

236

0.140 mL (1.10 mmol) Chloramelsensäure-Isobutylester und 330 mg (1.10 mmol) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin (Z40b) hergestellt.
Ausbeute: 0.54 g (100% der Theorie)
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 537.36)
Ber. Molpeak $(M-H)^-$: 535/537/539
gef.: Molpeak $(M-H)^-$: 535/537/539 (Cl_2)
R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1)

196b) N-[4-(2-Methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 115 aus 560 mg (1.04 mmol) N-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-methylamino-ethoxy)-3-chlor-phenylamin]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid erhalten.
Ausbeute: 0.43 g (94% der Theorie)
$C_{18}H_{17}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 437.24)
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 437/439/441
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 437/439/441
R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 197:



197) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acetamid
0.290 g (0.603 mmol) (E)-*N*-[4-(3-Brom-propyl)-3-chlor-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid (Z45d) und 0.270 g (2.614 mmol) 4-Methylpiperidin wurde im geschlossenen Reaktionsgefäß in der Mikrowelle 5 Min. auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit 1 N wässr. NaOH-Lösung verrührt, mit Wasser gewaschen und im HV getrocknet.
Ausbeute: 0.280 g (93% der Theorie)

237

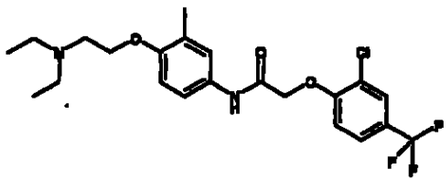
$C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_2O$ (M= 499.408)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 499/501/503

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 499/501/503 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.33 (Alox, Dichlormethan / MeOH 30:1).

Beispiel 198:



198) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenylamin (Z39b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 51 mg (25% der Theorie)

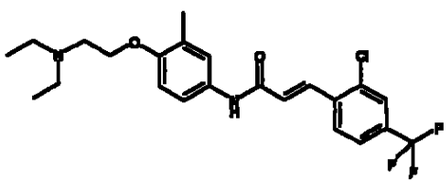
$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 458.91)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 459/461

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

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 199:



199) (E)-N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-

238

ethoxy)-3-methyl-phenylamin (Z39b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 44 mg (22% der Theorie)

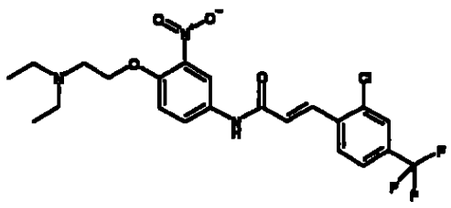
$C_{23}H_{25}ClF_3N_2O_2$ (M= 454.92)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 454/456

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 455/456

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 200:



200) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 110 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenylamin (Z31a) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 27 mg (13% der Theorie)

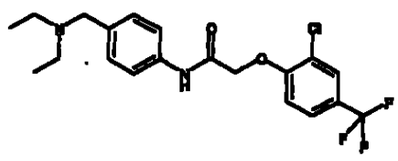
$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_4$ (M= 485.89)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 485/487

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 486/488

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 201:



201) N-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

239

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 80 mg (0.44 mmol) 4-Diethylaminomethyl-phenylamin (Herstellung siehe WO 01/27081) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 92 mg (50% der Theorie)

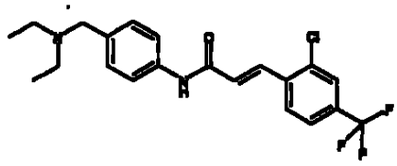
$C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M= 414.85)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 414/416

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

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 202:



202) (E)-N-(4-Diethylaminomethyl-phenyl)-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 80 mg (0.44 mmol) 4-Diethylaminomethyl-phenylamin (Herstellung siehe WO 01/27081) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 27 mg (15% der Theorie)

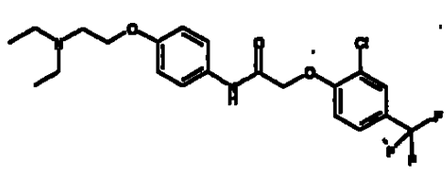
$C_{21}H_{22}ClF_3N_2O$ (M= 410.87)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 410/412

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 411/413

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 203:



203) N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 90 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z5b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 45 mg (23% der Theorie)

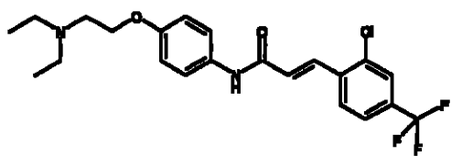
$C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M= 444.88)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 444/446

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 445/447

R_f-Wert: 0,3 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 204:



204) (E)-N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 90 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Z5b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 35 mg (18% der Theorie)

$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 440.89)

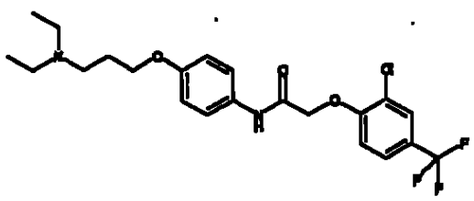
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 440/442

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

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 205:

241



205) N-[4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 100 mg (0.40 mmol) (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenylamin (Herstellung siehe WO 99/52869) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 48 mg (23,8% der Theorie)

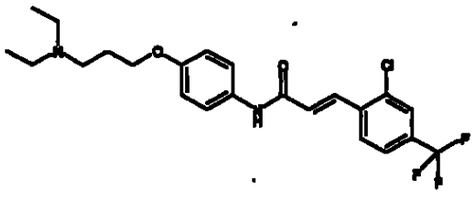
$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 458.91)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 458/460

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 459/61

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 206:



206) (E)-N-[4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 100 mg (0.44 mmol) 4-(3-Diethylamino-propyloxy)-phenylamin (Herstellung siehe WO 99/52869) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 33 mg (16% der Theorie)

$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_2$ (M= 454.92)

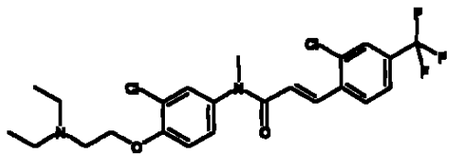
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 454/456

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 455/7

R_f-Wert: 0,39 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

242

Beispiel 207:



207) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-methyl-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 110 mg (0.44 mmol) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-methylamin (Z125b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 38 mg (18% der Theorie)

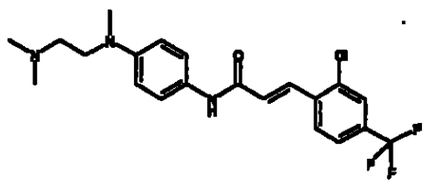
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489.36)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 487/489/491

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 489/91/93

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 208:



208) (E)-N-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 90 mg (0.44 mmol) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzol-1,4-diamin (Z141b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 34 mg (18% der Theorie)

$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O$ (M= 425.88)

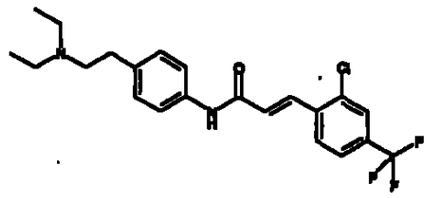
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 425/427

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 426/8

243

R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 209:



209) (E)-N-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 90 mg (0.44 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamin (Herstellung siehe WO 01/27081) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 27 mg (14% der Theorie)

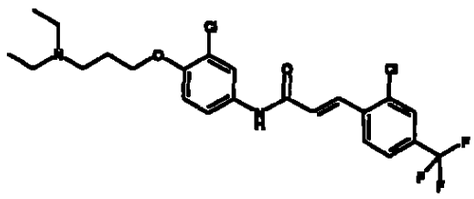
$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O$ (M= 424.89)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 424/426

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 425/27

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 210:



210) (E)-N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyloxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acrylamid

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 119 aus 100 mg (0.40 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 110 mg (0.44 mmol) 3-Chlor-4-(3-diethylamino-propyloxy)-phenylamin (Z29b) hergestellt. Das Produkt wurde als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 38 mg (18% der Theorie)

244

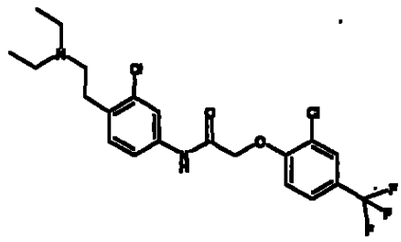
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489.36)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 489/491

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 489/91/93

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 211:



211) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 3-Chloro-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin (Z44d). Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 5:2 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.258 g (65% der Theorie)

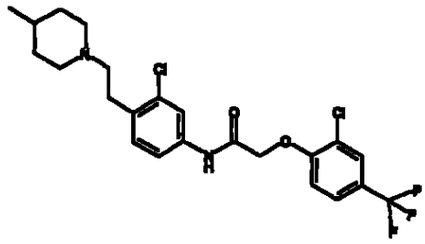
$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 463.331)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 463/465/467

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 463/465/467 (Cl_2)

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

Beispiel 212:



245

212) N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chloro-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin (Z46c). Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 3:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.218 g (52% der Theorie)

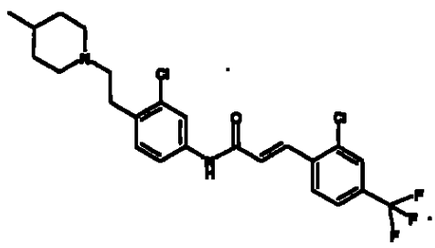
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489.369)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 489/491/493

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 489/491/493 (Cl_2)

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

Beispiel 213:



213) (E)-N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

Hergestellt in DMF analog Beispiel 143 ausgehend von (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin (Z46c). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 3:1 → 2:1) gereinigt und anschließend mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 0.240 g (51% der Theorie)

$C_{24}H_{25}Cl_2F_3N_2O$ (M= 485.381)

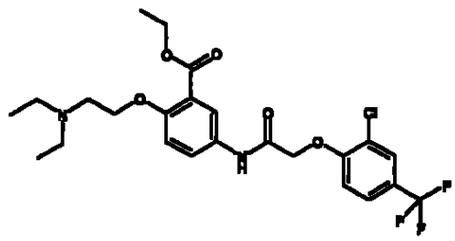
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 485/487/489

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 485/487/489 (Cl_2)

R_f-Wert: 0.38 (Alox, Petrolether / EtOAc 1:1)

246

Beispiel 214:



214) 5-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 143 ausgehend von (2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-essigsäure (Z2b) und 5-Amino-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Reinigung mittels Säulenchromatographie (Alox, neutral, Akt. II-III, Gradient Petrolether / EtOAc 70:30 → 50:50) ergab das Produkt.

Ausbeute: 1.220 g (59% der Theorie)

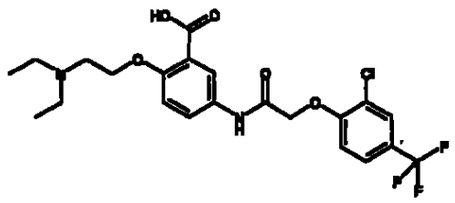
$C_{24}H_{28}ClF_3N_2O_5$ (M= 516.949)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 517/519

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 517/519 (Cl)

R_f-Wert: 0.62 (Alox, Petrolether / EtOAc 2:1)

Beispiel 215:



215) 5-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure

Zu einer Lösung von 1.00 g (1.934 mmol) 5-[2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-2-(2-diethylamino-ethoxy)-benzoesäure-ethylester in 30 mL EtOH wurde 4.00 mL 1 M wässr. NaOH-Lösung zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt.

247

4.00 mL 1 M wässr. HCl wurde zugegeben und erneut 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 0.220 g (23% der Theorie)

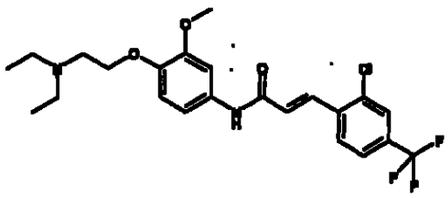
$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_5$ (M= 488.895)

Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 487/489

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 487/489 (Cl)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

Beispiel 216:



216) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acrylamid

Das Produkt wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift I ausgehend von 0.100g (0.400 mmol) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure (Z37b) und 0.121 g (0.440 mmol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin hergestellt. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC (Stable Bond C18; 3.5 µm; Wasser / Acetonitril / Ameisensäure 9:1:0.01 → 1:9:0.01 über 9 min) gereinigt und das Produkt als Formiat-Salz erhalten.

Ausbeute: 41 mg (20% der Theorie)

$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_3 * CH_2O_2$ (M= 516.949)

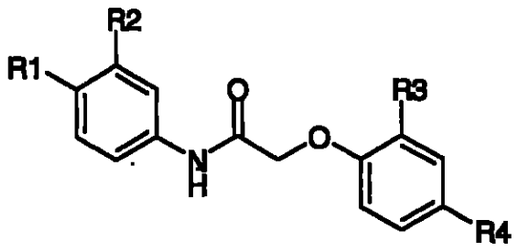
Ber. Molpeak $(M+H)^+$: 471/473

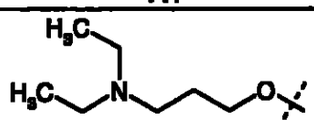
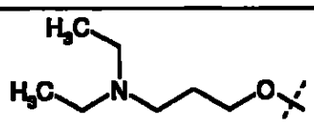
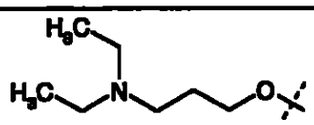
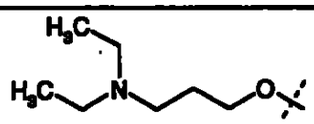
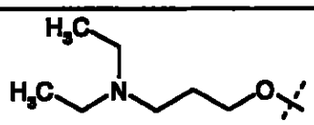
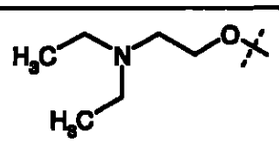
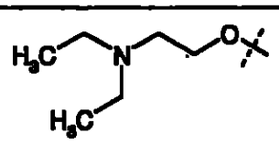
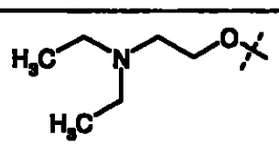
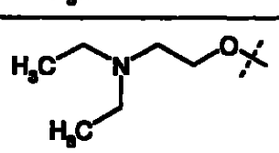
gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 471/473 (Cl)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH 9:1)

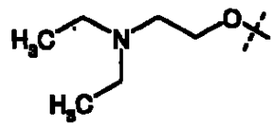
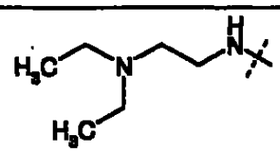
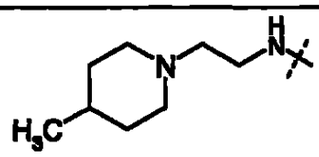
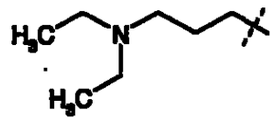
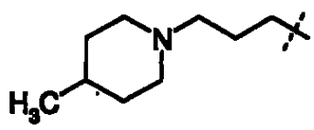
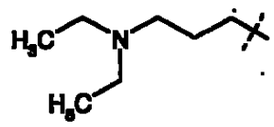
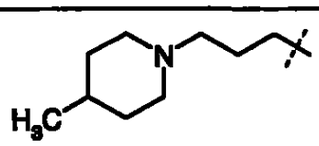
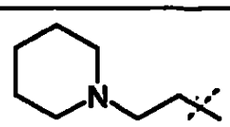
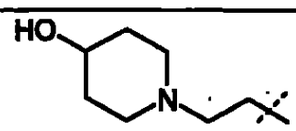
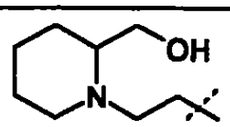
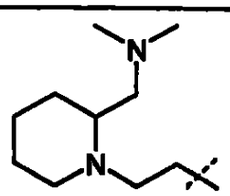
In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

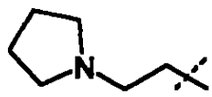
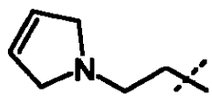
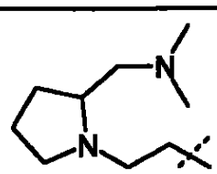
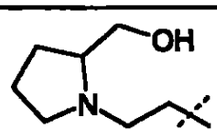
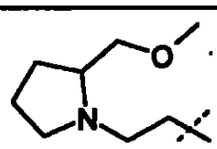
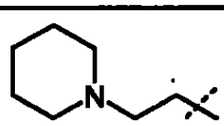
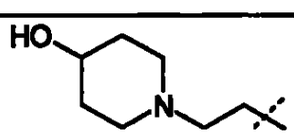
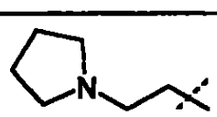
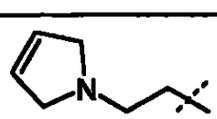
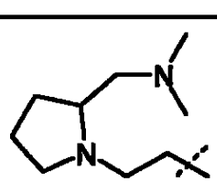
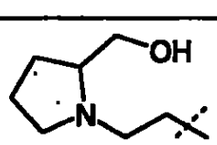
248



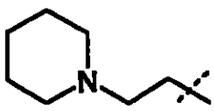
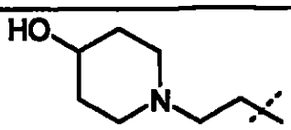
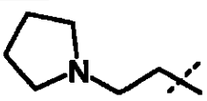
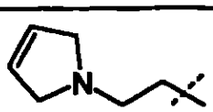
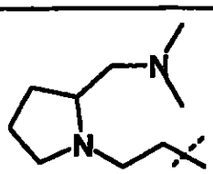
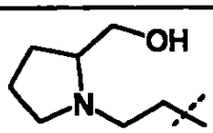
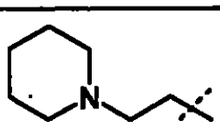
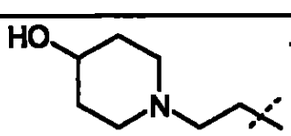
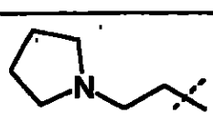
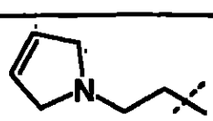
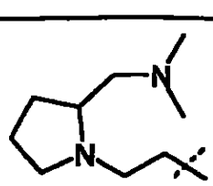
Beispiel	R1	R2	R3	R4
217		-OMe	-Cl	$-CF_3$
218		-Br	-Cl	$-CF_3$
219		-CN	-Cl	$-CF_3$
220		-F	-Cl	$-CF_3$
221		$-CH_3$	-Cl	$-CF_3$
222		-F	-Cl	$-CF_3$
223		-F	-Cl	$-CF_3$
224		-COOEt	-Cl	$-CF_3$
225		-COOH	-Cl	$-CF_3$

249

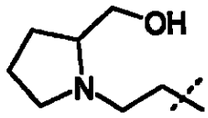
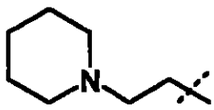
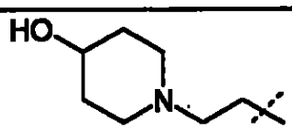
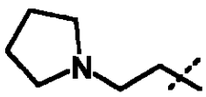
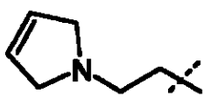
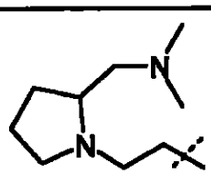
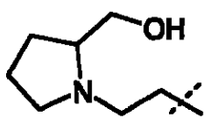
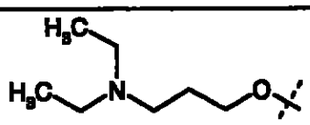
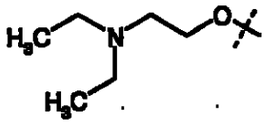
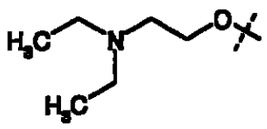
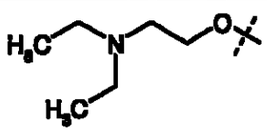
226		-$CONH_2$	-Cl	-CF_3
227		-Cl	-Cl	-CF_3
228		-Cl	-Cl	-CF_3
229		-Cl	-Cl	-CF_3
230		-Cl	-Cl	-CF_3
231		-H	-Cl	-CF_3
232		-H	-Cl	-CF_3
233		-Cl	-Cl	-CF_3
234		-Cl	-Cl	-CF_3
235		-Cl	-Cl	-CF_3
236		-Cl	-Cl	-CF_3

237		-Cl	-Cl	$-CF_3$
238		-Cl	-Cl	$-CF_3$
240		-Cl	-Cl	$-CF_3$
241		-Cl	-Cl	$-CF_3$
242		-Cl	-Cl	$-CF_3$
243		-Br	-Cl	$-CF_3$
244		-Br	-Cl	$-CF_3$
245		-Br	-Cl	$-CF_3$
246		-Br	-Cl	$-CF_3$
247		-Br	-Cl	$-CF_3$
248		-Br	-Cl	$-CF_3$

251

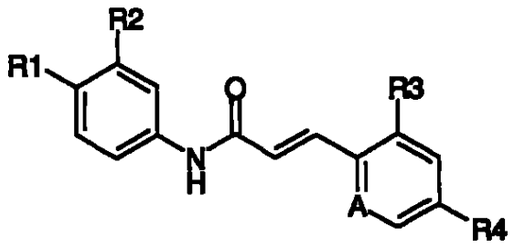
249		-OMe	-Cl	$-CF_3$
250		-OMe	-Cl	$-CF_3$
251		-OMe	-Cl	$-CF_3$
252		-OMe	-Cl	$-CF_3$
253		-OMe	-Cl	$-CF_3$
254		-OMe	-Cl	$-CF_3$
255		-Cl	-Cl	-Br
256		-Cl	-Cl	-Br
257		-Cl	-Cl	-Br
258		-Cl	-Cl	-Br
259		-Cl	-Cl	-Br

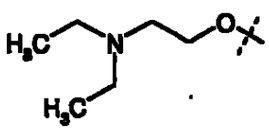
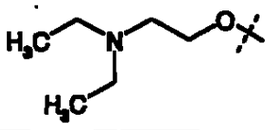
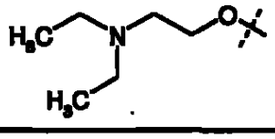
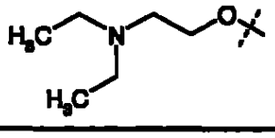
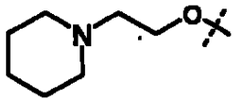
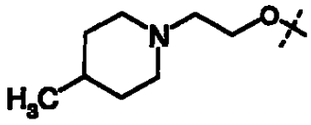
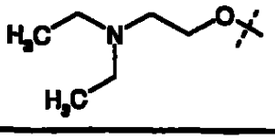
252

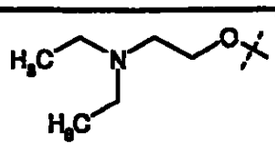
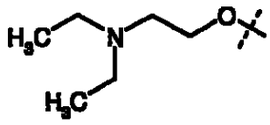
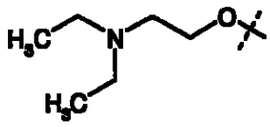
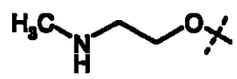
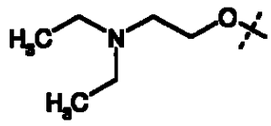
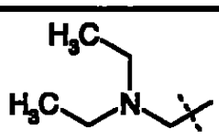
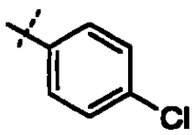
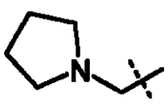
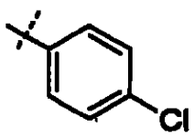
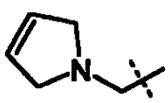
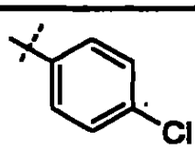
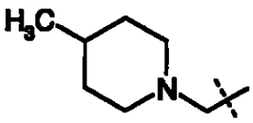
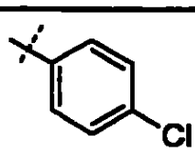
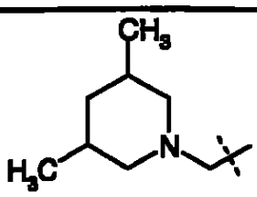
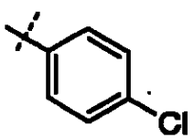
260		-Cl	-Cl	-Br
261		-Cl	-Cl	-Ph
262		-Cl	-Cl	-Ph
263		-Cl	-Cl	-Ph
364		-Cl	-Cl	-Ph
265		-Cl	-Cl	-Ph
266		-Cl	-Cl	-Ph
267		-Cl	-Cl	-Ph
268		-Br	-Cl	-Ph
269		-OMe	-Cl	-Ph
270		-CN	-Cl	-Ph

253

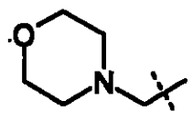
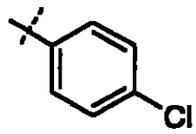
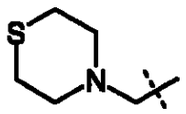
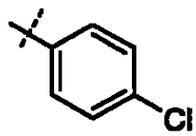
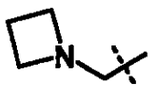
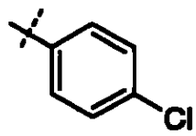
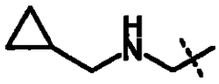
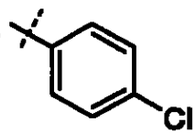
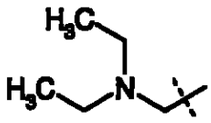
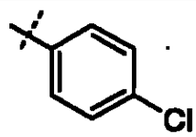
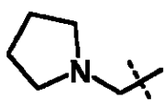
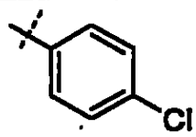
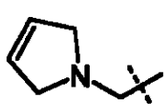
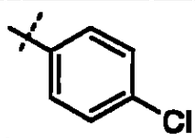
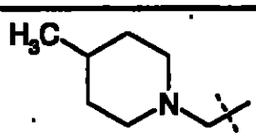
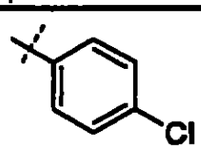
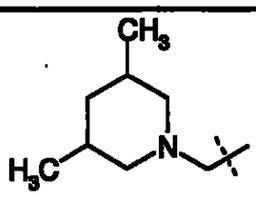
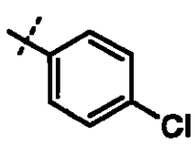
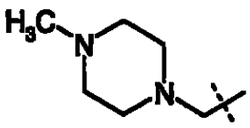
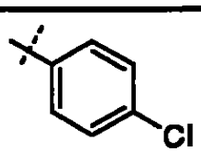
In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:



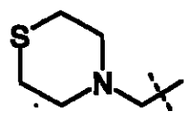
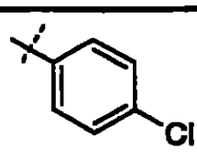
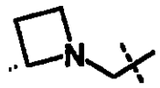
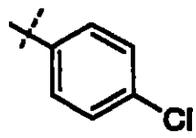
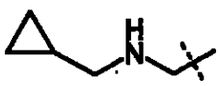
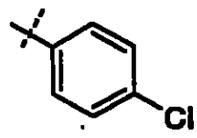
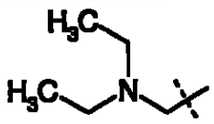
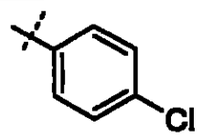
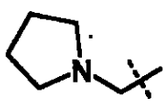
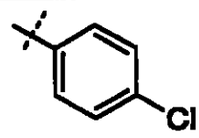
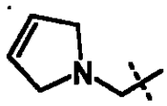
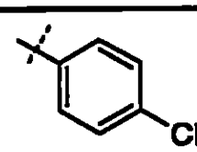
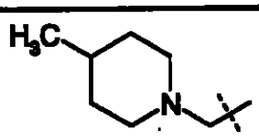
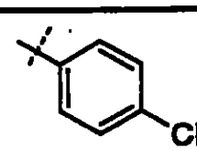
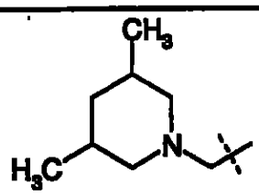
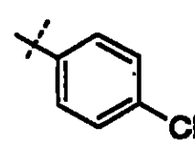
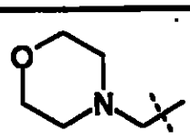
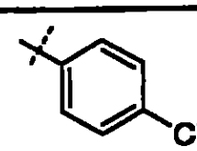
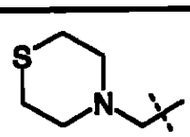
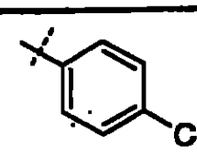
Nummer	R1	R2	R3	R4	A
271		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
272		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
273		-CN	-Cl	$-CF_3$	CH
274		-F	-Cl	$-CF_3$	CH
275		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
276		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
277		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
278		$-NO_2$	-Cl	$-CF_3$	CH

279		-COOEt	-Cl	$-CF_3$	CH
280		-COOH	-Cl	$-CF_3$	CH
281		$-CONH_2$	-Cl	$-CF_3$	CH
282		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
283		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
284		-Cl	-Cl	-Ph	CH
285		-H	-H		CH
286		-H	-H		CH
287		-H	-H		CH
288		-H	-H		CH
289		-H	-H		CH

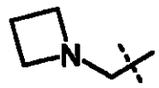
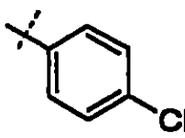
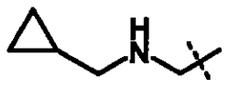
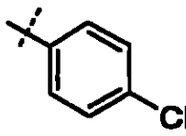
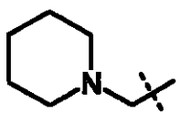
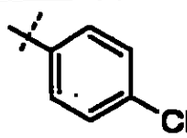
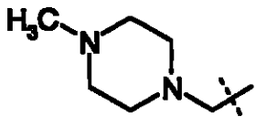
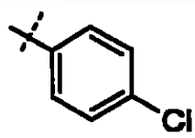
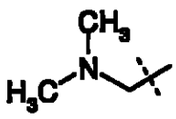
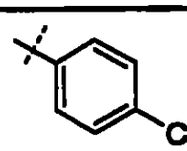
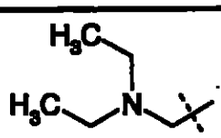
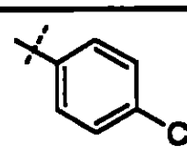
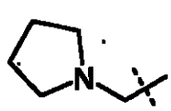
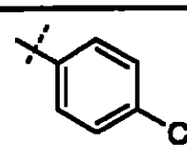
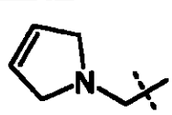
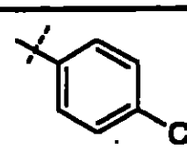
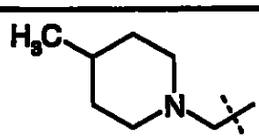
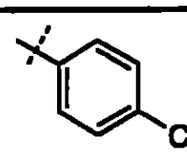
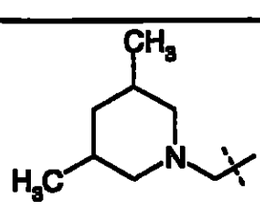
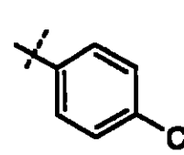
255

290		-H	-H		CH
291		-H	-H		CH
292		-H	-H		CH
293		-H	-H		CH
294		-H	-H		N
295		-H	-H		N
296		-H	-H		N
297		-H	-H		N
298		-H	-H		N
299		-H	-H		N

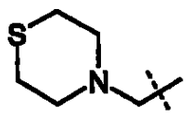
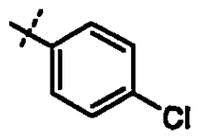
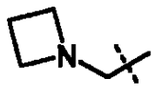
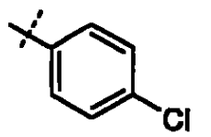
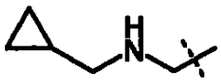
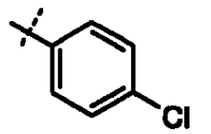
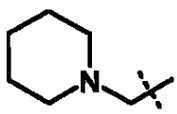
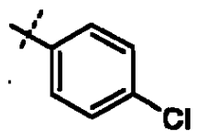
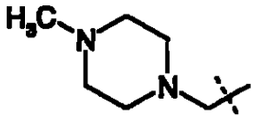
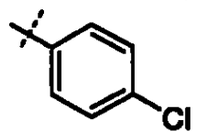
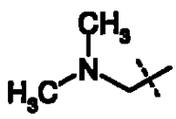
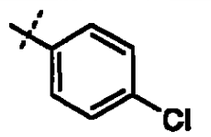
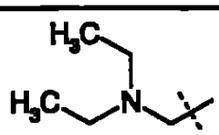
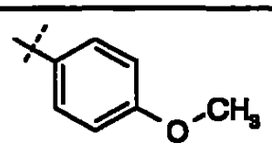
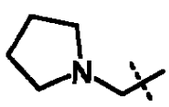
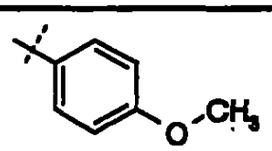
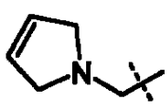
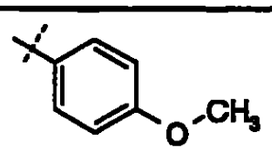
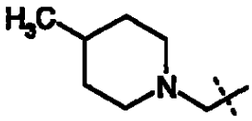
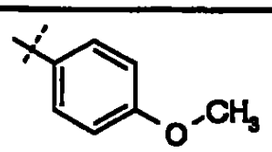
256

300		-H	-H		N
301		-H	-H		N
302		-H	-H		N
303		-Cl	-H		CH
304		-Cl	-H		CH
305		-Cl	-H		CH
306		-Cl	-H		CH
307		-Cl	-H		CH
308		-Cl	-H		CH
309		-Cl	-H		CH

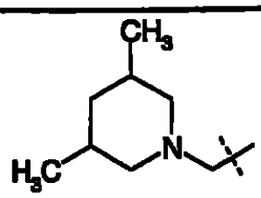
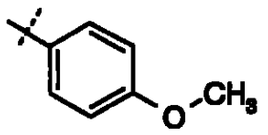
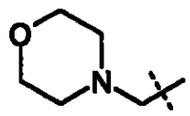
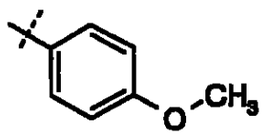
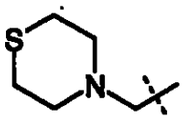
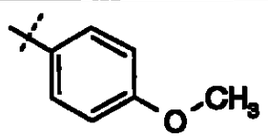
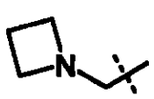
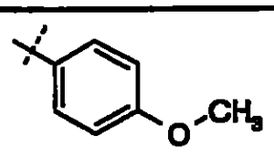
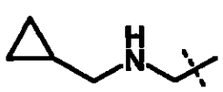
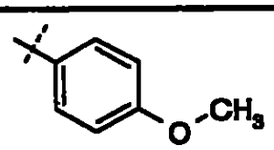
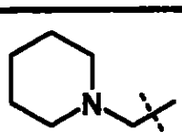
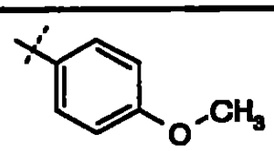
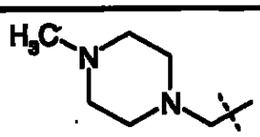
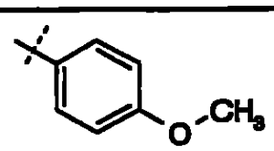
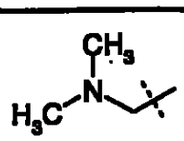
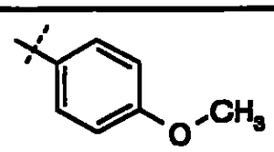
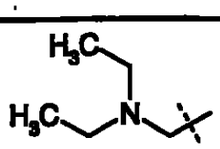
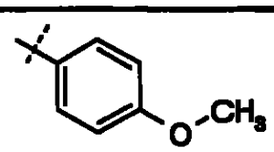
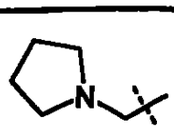
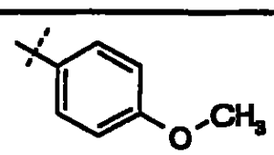
257

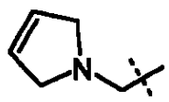
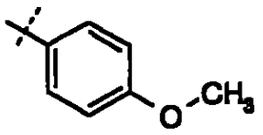
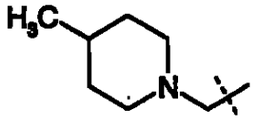
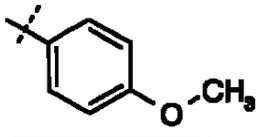
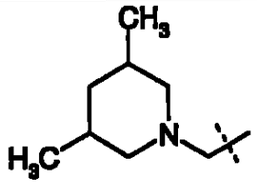
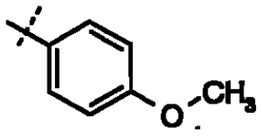
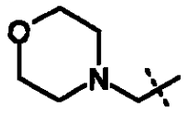
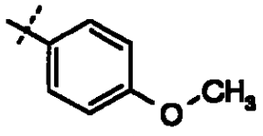
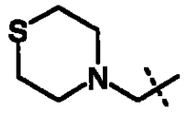
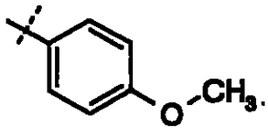
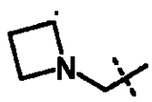
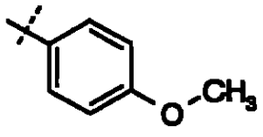
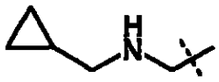
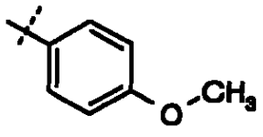
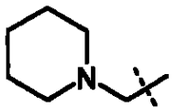
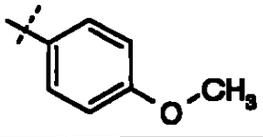
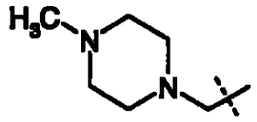
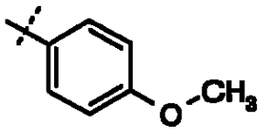
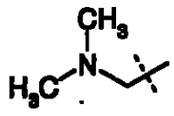
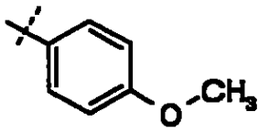
310		-Cl	-H		CH
311		-Cl	-H		CH
312		-Cl	-H		CH
313		-Cl	-H		CH
314		-Cl	-H		CH
315		-Cl	-H		N
316		-Cl	-H		N
317		-Cl	-H		N
318		-Cl	-H		N
319		-Cl	-H		N

258

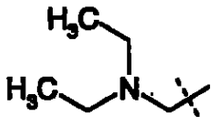
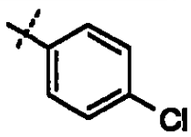
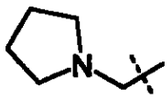
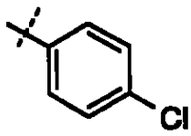
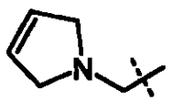
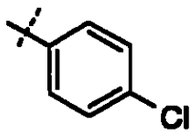
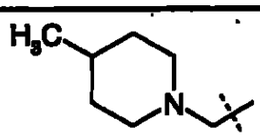
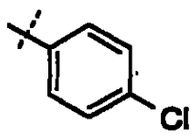
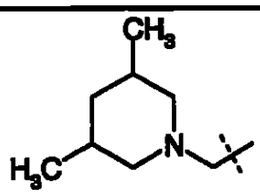
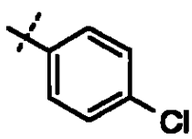
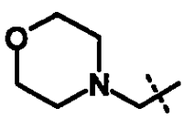
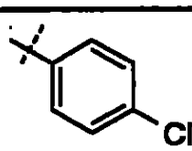
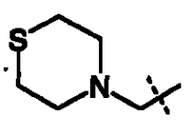
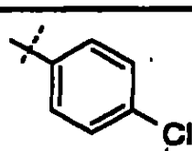
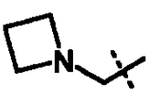
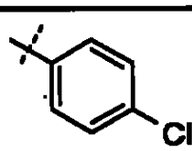
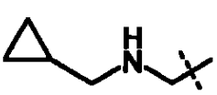
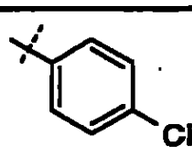
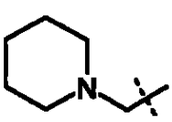
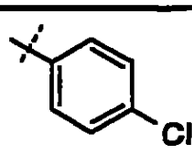
320		-Cl	-H		N
321		-Cl	-H		N
322		-Cl	-H		N
323		-Cl	-H		N
324		-Cl	-H		N
325		-Cl	-H		N
326		-H	-H		CH
327		-H	-H		CH
328		-H	-H		CH
329		-H	-H		CH

259

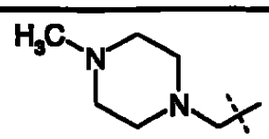
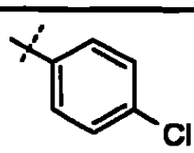
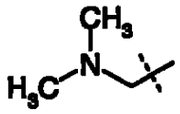
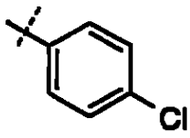
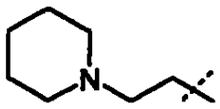
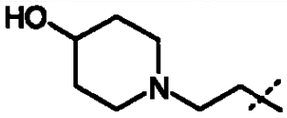
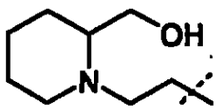
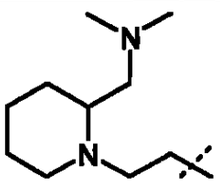
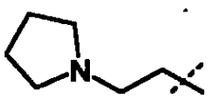
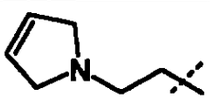
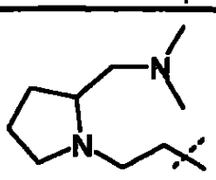
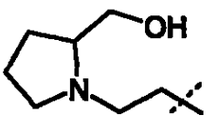
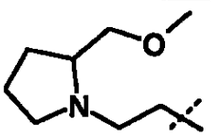
330		-H	-H		CH
331		-H	-H		CH
332		-H	-H		CH
333		-H	-H		CH
334		-H	-H		CH
335		-H	-H		CH
336		-H	-H		CH
337		-H	-H		CH
338		-H	-H		N
339		-H	-H		N

340		-H	-H		N
341		-H	-H		N
342		-H	-H		N
343		-H	-H		N
344		-H	-H		N
345		-H	-H		N
346		-H	-H		N
347		-H	-H		N
348		-H	-H		N
349		-H	-H		N

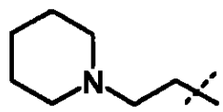
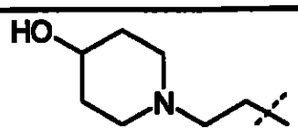
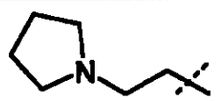
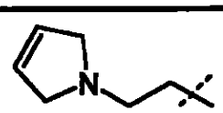
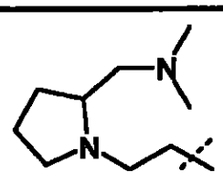
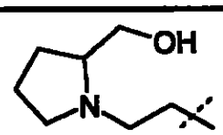
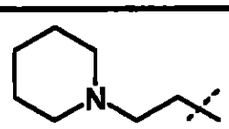
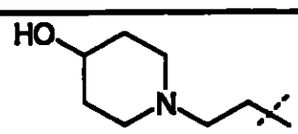
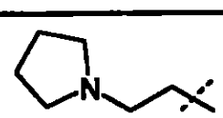
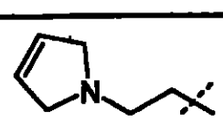
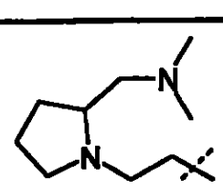
261

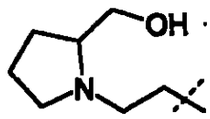
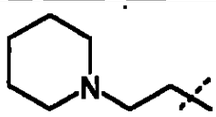
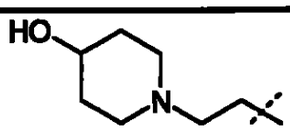
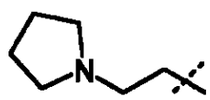
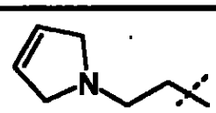
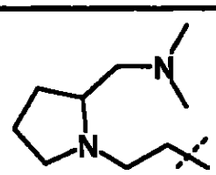
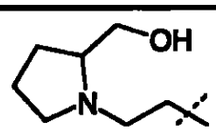
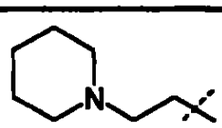
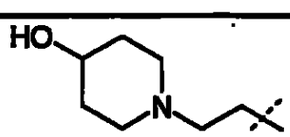
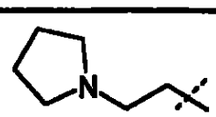
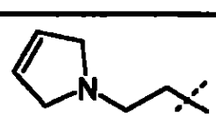
350		-H	-F		CH
351		-H	-F		CH
352		-H	-F		CH
353		-H	-F		CH
354		-H	-F		CH
355		-H	-F		CH
356		-H	-F		CH
357		-H	-F		CH
358		-H	-F		CH
359		-H	-F		CH

262

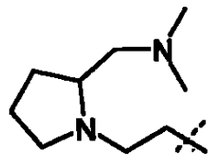
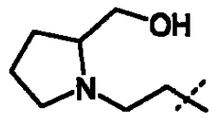
360		-H	-F		CH
361		-H	-F		CH
362		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
363		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
364		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
365		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
366		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
367		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
368		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
369		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
370		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH

263

371		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
372		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
373		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
374		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
375		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
376		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
377		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
378		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
379		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
380		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
381		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH

382		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
383		-Cl	-Cl	-Ph	CH
384		-Cl	-Cl	-Ph	CH
385		-Cl	-Cl	-Ph	CH
386		-Cl	-Cl	-Ph	CH
387		-Cl	-Cl	-Ph	CH
388		-Cl	-Cl	-Ph	CH
389		-Cl	-H	-Ph	N
390		-Cl	-H	-Ph	N
391		-Cl	-H	-Ph	N
392		-Cl	-H	-Ph	N

265

393		-Cl	-H	-Ph	N
394		-Cl	-H	-Ph	N

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 Radioligandes 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^{-9}M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.

268

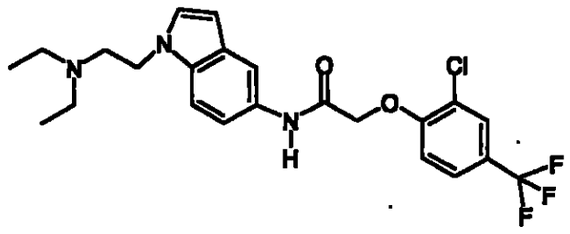
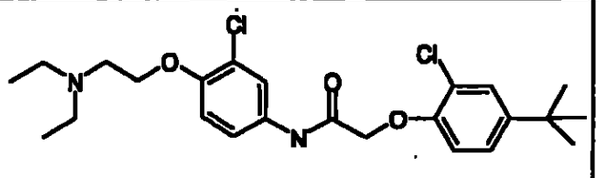
2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+}-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (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:

$pKB=\log(EC_{50(\text{Testsubstanz+MCH})} / EC_{50(\text{MCH})} - 1) - \log c_{(\text{Testsubstanz})}$

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.	Struktur	IC50-Wert
12		41 nM
34		17 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

271

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 Hilfestoffe 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

272

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:

274

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

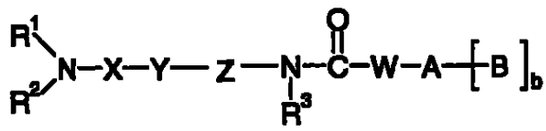
Herstellung:

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.

275

Patentansprüche

1. Amid-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_{2-8}-Alkylen-Brücke, in der

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

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

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

-. über eine Einfach- oder Doppelbindung,

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

R^3 H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-4}-Alkyl-,

X 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

277

carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

W $-CR^{6a}R^{6b}-O-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-$, $-CR^{6a}R^{6b}-NR^{5}-$, $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ oder $-NR^{5}-CR^{6a}R^{6b}-$,

Z eine Einfachbindung, C_{1-4}-Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke 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,

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

b den Wert 0 oder 1,

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

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,

278

- 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 einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, $-C(=CH_2)-$, -(SO)- oder $-(SO_2)-$ Gruppe ersetzt sein können, und

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

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

R^4 eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, C_{2-6}-Alkenyl oder C_{3-6}-Alkinyl,

279

R^{6a}, R^{6b} H, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3,

R^{7a}, R^{7b},
R^{7c}, R^{7d} H, F, Cl, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3,

R^{8} H, C_{1-4}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl oder C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-,

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_{1-3}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkoxy-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkoxy- oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkoxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-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^{16}-O-CO-NH-C_{1-3}-alkyl-, R^{15}-SO_2-NH-C_{1-3}-alkyl-, R^{15}-CO-C_{1-3}-alkyl-, R^{15}-CO-O-C_{1-3}-alkyl-, $R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-alkyl-, $R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-alkyl- oder Cy-C_{1-3}-alkyl-,

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

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

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C_{1-3}-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C_{1-4}-Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-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_{1-4}-alkyl, R^{22}-C_{1-3}-alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

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

R^{22} Phenyl-C_{1-3}-alkoxy, 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-

281

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

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R^1 bis R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{10} bis R^{22}, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- und Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

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

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

mit folgenden Maßgaben (M1), (M2) und (M3)

(M1) für den Fall, wenn Y mit -CN substituiertes Phenylen, X $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$, Z eine Einfachbindung, R^1 einen linearen oder

282

verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen und R^2 und R^3 H bedeuten, dann W nicht die Bedeutung $-CR^{5a}R^{5b}-O-$ aufweist,

(M2) für den Fall, wenn W -CH=CH- bedeutet und Y eine Phenylen-Gruppe und Z eine Einfachbindung ist, dann die Brücken X und Z an dem Phenylen-Ring der Gruppe Y in para-Stellung zueinander stehen und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:
(a) die Gruppe Y in der Bedeutung Phenylen mindestens einfach substituiert ist,
(b) b den Wert 0 besitzt und der Rest A mindestens zweifach substituiert ist,
(c) b den Wert 1 besitzt;

(M3) dass folgende Einzelverbindungen nicht umfasst sind:
N-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
N-[4-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
3-(4-Chlor-phenyl)-N-{2-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-acrylamid, N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-Chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-isobutyramid,
Cyclopentancarbonsäure {2-[3-(4-{2-[2-(4-chlor-phenoxy)-acetylamino]-ethyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl}-amid,
2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(2-{4-[2-hydroxy-3-(2-phenylacetylamino-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-ethyl)-acetamid.

2. Amid-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_{2-6}-Alkylen-Brücke, in der
- ein oder zwei $-CH_2$-Gruppen unabhängig voneinander durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein können und/oder

283

- 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 C_{1-8}-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

Z eine Einfachbindung, C_{1-4}-Alkylen, worin zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4}-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können,

wobei ein C-Atom der Alkylen-Brücke 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 den Wert 0 besitzt,

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_{1-3}-alkoxy, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkoxy, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkoxy oder Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{1-3}-alkoxy,

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-,

285

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_{1-4}-alkyl-, R^{22}-C_{1-3}-alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

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

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_{3-6}-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- oder N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonylamino-, Phenylcarbonylmethylamino-, Hydroxy-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonyl-amino- oder Alkylaminocarbonylamino-,

wobei die Gruppen und Reste R^3, R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19}, W, Y, A, Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

3. Amid-Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1, R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6}-Alkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl, C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, ω-Hydroxy-C_{2-3}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{2-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-, Carboxyl-C_{1-4}-alkyl-, Amino-C_{2-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-4}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{2-4}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkylenimino-C_{2-4}-alkyl-,

286

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.

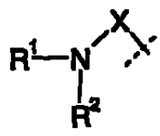
4. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass R^1R^2N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O-C_{1-4}-alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann, und/oder

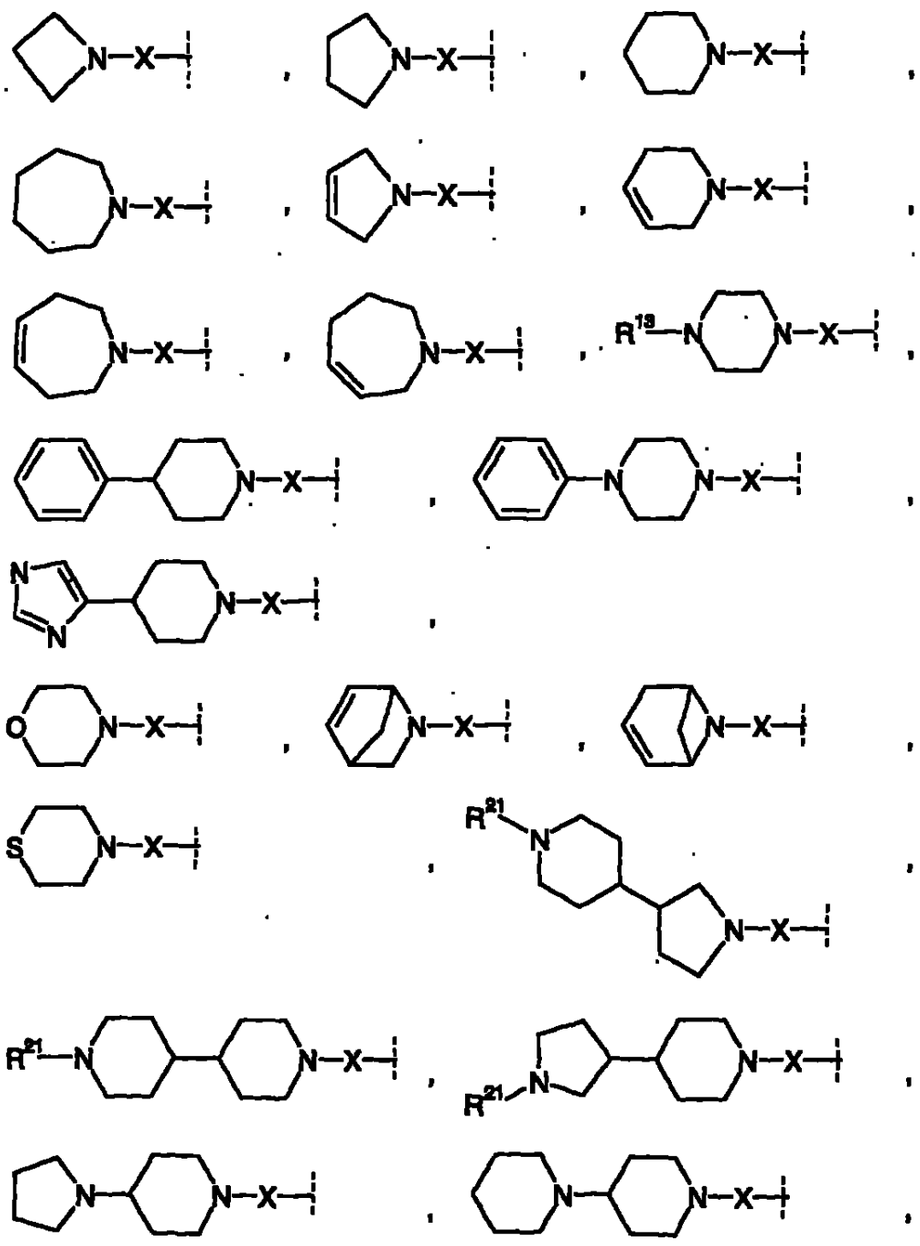
wobei R^{13}, R^{14} und Cy die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung besitzen.

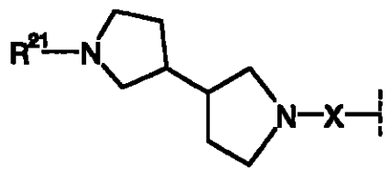
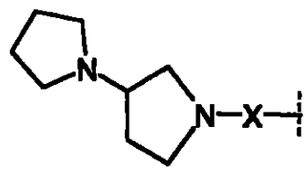
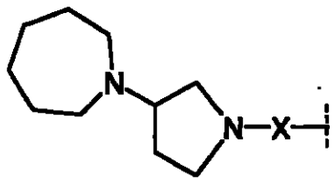
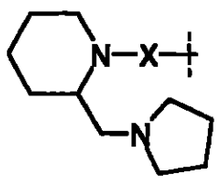
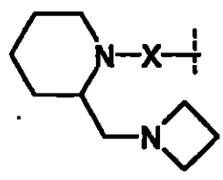
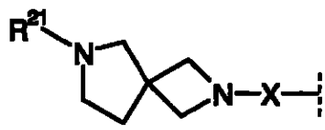
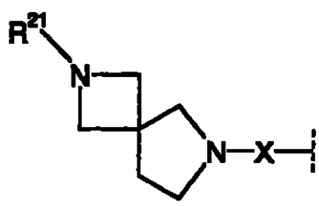
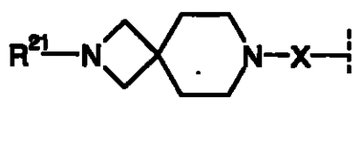
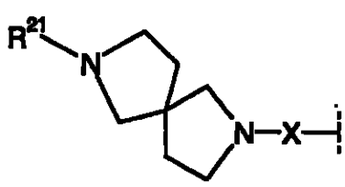
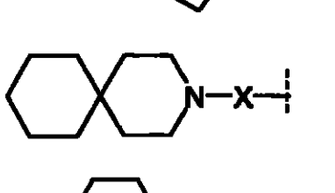
5. Amid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch

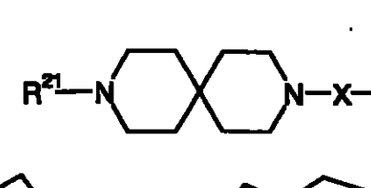
287

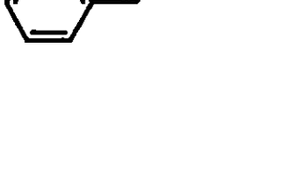
gekennzeichnet, dass die Gruppe 

eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt

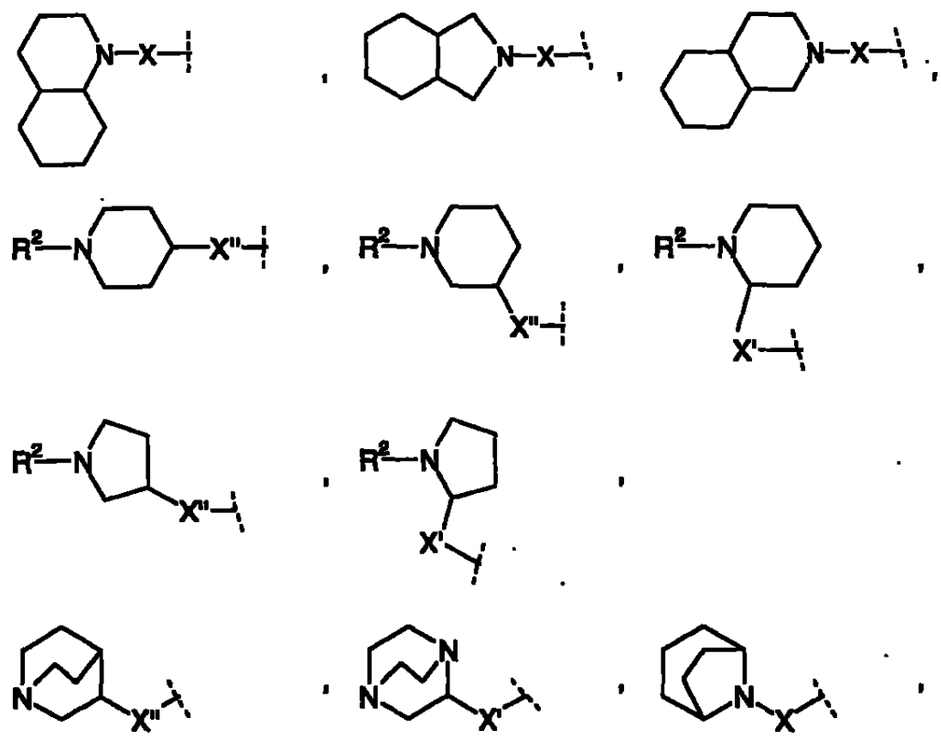







289



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 in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

6. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine unverzweigte C_{1-4}-Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, C_{2-4}-Alkylenoxy oder C_{2-4}-Alkylen-NR^4- bedeutet,

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

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit

291

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. Amid-Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-CO-$ und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$ bedeutet,

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

wobei in X ein C-Atom mit R^{10}, vorzugsweise einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C_{1-3}-alkyl-, ω-(C_{1-4}-Alkoxy)-C_{1-3}-alkyl- und/oder C_{1-4}-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-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

292

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. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der voherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung, $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$ ist, wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander ein- oder zweifach mit F, CH_3 oder CF_3 und/oder einfach mit Cl substituiert sein können.

9. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der voherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass W $-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^6-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ bedeutet,

worin jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit F, CH_3 oder CF_3 substituiert sein können,

worin R^6 eine der in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzt.

10. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl oder Tetrahydro-isochinolinyl,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich

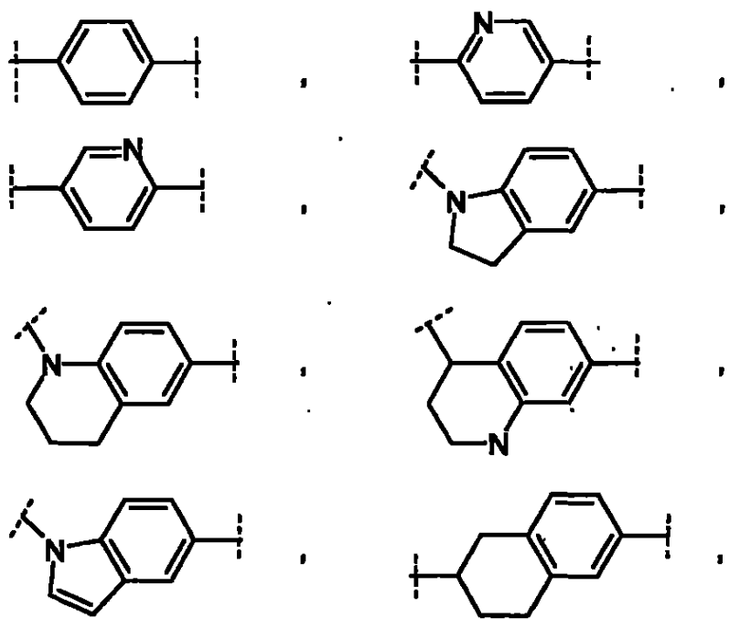
293

einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

wobei R^1 mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 und 2 angegeben verbunden sein können, und

X, R^1, R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

11. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, worin R^{20} und R^{21} wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind.

294

12. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet,

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

R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

13. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 0 besitzt.

14. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 1 besitzt und B eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furanyl, Thienyl und Pyridyl besitzt,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20}, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und

R^{20} die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung aufweist.

15. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

Y eine Bedeutung gemäß Anspruch 11,

A eine Bedeutung gemäß Anspruch 12,

B eine Bedeutung gemäß Anspruch 14 und

b den Wert 0 oder 1 besitzt.

16. Amid-Verbindungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1, R^2 wie in Anspruch 3 oder 4 definiert sind,

X wie in Anspruch 7 definiert ist,

W wie in Anspruch 9 definiert ist und

Z wie in Anspruch 8 definiert ist.

17. Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Amino, C_{1-3}-Alkyl-amino-, Di-C_{1-3}-alkyl-amino-, Carboxy oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R^{20} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können und im Falle eines Phenyl-Rings dieser zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

18. Amid-Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln

(1) N-[3-Chlor-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(2) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-cyano-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(3) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamid

(4) N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-prop-1-ynyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(5) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl]-acetamid

(6) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-acetamid

(7) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid

(8) 2-(3-Chlor-biphenyl-4-yloxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(9) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(10) 2-(4-tert.-Butyl-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(11) 3-Chlor-4-{[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylcarbamoyl]-methoxy}-benzoesäure-methylester

(12) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2,4-dibromo-phenoxy)-acetamid

(13) 2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(14) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(4-iod-2-methyl-phenoxy)-acetamid

(15) (2-{2-Chlor-4-[2-(2,4-dichlor-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethylamino)-essigsäure-methylester

(16) N-[3-Chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-

297

trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(17) N-[3-Chlor-4-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(18) N-[3-Chlor-4-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(19) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-dimethylamino-phenoxy)-acetamid

(20) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(21) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

(22) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-furan-2-yl-phenoxy)-acetamid

(23) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-thiophen-2-yl-phenoxy)-acetamid

(24) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-pyridin-3-yl-phenoxy)-acetamid

(25) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

(26) N-[3-Chlor-4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(27) 1-(2-{2-Chlor-4-[2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetylamino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester

(28) N-[3-Chlor-4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(29) N-{4-[2-(2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-chlor-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(30) N-{3-Chlor-4-[2-(2-dimethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(31) N-[3-Brom-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(32) N-[3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(33) N-[3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(34) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-nitro-phenyl]-acetamid

(35) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-phenylamino)-acetamid

(36) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-(2-fluor-4-trifluormethyl-phenylamino)-acetamid

(37) 2-(2-Brom-4-trifluormethyl-phenylamino)-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-acetamid

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

(39) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(40) N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(41) (E)-3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-N-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-acrylamid

(42) (E)-3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acrylamid

(43) (E)-N-[3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethylamino]-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(44) (E)-N-[3-Chlor-4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(45) 2-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-N-[4-(2-diethylamino-

299

ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acetamid

(46) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-acrylamid

(47) (E)-3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-N-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acrylamid

(48) (E)-N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-acrylamid

(49) N-[3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenyl]-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

(50) N-{3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-acetamid

einschließlich deren Salze.

19. Physiologisch verträgliche Salze der Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18.

20. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 19 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

21. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 19 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

22. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19,

einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers..

23. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.

24. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.

25. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

26. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen

und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

27. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

28. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Demenzia und hormonelle Störungen geeignet ist.

29. Verwendung mindestens einer Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie

302

beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

30. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 20 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Amid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 19 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

31. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Amid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 19, einschließlich der durch die Maßgaben (M1), (M2) und (M3) gemäß Anspruch 1 ausgeschlossenen Verbindungen, ausgewählt ist sowie

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

303

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/EP 0 3 / 1 1 9 33
Internationales Aktenzeichen

2 8 OCT 2003 (28. 10. 2003)
Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)* 1/1407

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Neue Amid-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
Deutschland

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.)*

STENKAMP, Dirk
Talfeldstr. 42
88400 Biberach
Deutschland

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.

304

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.

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.)*

MÜLLER, Stephan Georg
Mälzerstrasse 13
88447 Warthausen
Deutschland

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

---

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.)*

ROTH, Gerald Jürgen
Akazienweg 47
88400 Biberach
Deutschland

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

---

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.)*

LUSTENBERGER, Philipp
Mälzerstraße 8
88447 Warthausen
Deutschland

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)*: CH

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

---

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.)*

RUDOLF, Klaus
Oeschweg 11
88447 Warthausen
Deutschland

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.

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.)*

LEHMANN-LINTZ, Thorsten
Amelsenberg 1
88416 Ochsenhausen
Deutschland

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

---

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.)*

ARNDT, Kirsten
Ropachweg 22
88400 Biberach
Deutschland

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

---

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.)*

LOTZ, Ralf R. H.
Schluesslerstr. 28
88433 Schemmerhofen
Deutschland

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

---

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.)*

LENTER, Martin
Promenade 23
89073 Ulm
Deutschland

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.

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.)*

WIELAND, Heike-Andrea
Marburger Weg 2
65812 Bad Soden
Deutschland

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)*:	**Sitz oder Wohnsitz** *(Staat)*:
DE	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

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.)*

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)*:	**Sitz oder Wohnsitz** *(Staat)*:

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

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.)*

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)*:	**Sitz oder Wohnsitz** *(Staat)*:

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

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.)*

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)*:	**Sitz oder Wohnsitz** *(Staat)*:

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		☒ SE Schweden
☒ BY Belarus	☒ KR Republik Korea	☒ SG Singapur
☒ BZ Belize	☒ KZ Kasachstan	☒ SK Slowakei
☒ CA Kanada	☒ LC Saint Lucia	☒ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein	☒ LK Sri Lanka	☒ SY Arabische Republik Syrien
☒ CN China	☒ LR Liberia	☒ TJ Tadschikistan
☒ CO Kolumbien	☒ LS Lesotho	☒ TM Turkmenistan
☒ CR Costa Rica	☒ LT Litauen	☒ TN Tunesien
☒ CU Kuba	☒ LU Luxemburg	☒ TR Türkei
☒ CZ Tschechische Republik	☒ LV Lettland	☒ TT Trinidad und Tobago
☒ DE Deutschland	☒ MA Marokko	
☒ DK Dänemark	☒ MD Republik Moldau	☒ TZ Vereinigte Republik Tansania
☒ DM Dominica		☒ UA Ukraine
☒ DZ Algerien	☒ MG Madagaskar	☒ UG Uganda
☒ EC Ecuador	☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	☒ US Vereinigte Staaten von Amerika
☒ EE Estland		
☒ ES Spanien	☒ MN Mongolei	☒ UZ Usbekistan
☒ FI Finnland	☒ MW Malawi	☒ VC St. Vincent und die Grenadinen
☒ GB Vereinigtes Königreich	☒ MX Mexiko	☒ VN Vietnam
☒ GD Grenada	☒ MZ Mosambik	☒ YU Serbien und Montenegro
☒ GE Georgien	☒ NI Nicaragua	☒ ZA Südafrika
☒ GH Ghana	☒ NO Norwegen	☒ ZM Sambia
☒ GM Gambia	☒ NZ Neuseeland	☒ ZW Simbabwe

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

☒ EG Ägypten ..... ☐ ..... ☐ .....

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 50 743.0	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)	:	7
Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	239
Ansprüche	:	28
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	
Teilanzahl	:	275
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	:	275

(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 : 4
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 Zeilennummer(n) gekennzeichnet: ..... : 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: deutsch

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. Rothermel i.V. D. Krause

Dr. Rothermel D. Krause

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. **Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:** 28 OCT 2003 (28. 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:

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

310

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1407	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11933	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 28/10/2003	(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

Internes Aktenzeichen
PCT/EP 03/11933

311

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C233/29 C07C235/24 C07C237/04 C07C255/60 C07D207/09
C07D207/20 C07D209/08 C07D211/46 C07D211/62 C07D213/30
C07D213/56 C07D295/02 C07D295/08 C07D295/12 C07D307/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D A61K A61P

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, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 057233 A (SCHERING CORP) 25. Juli 2002 (2002-07-25) Ansprüche	1-31
A	WO 02 06245 A (SYNAPTIC PHARMARCEUTICAL CORP) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Ansprüche	1-31
A	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	1-31

-/-

[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
13. Februar 2004	24/02/2004

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	Chouly, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen
PCT/EP 03/11933

312

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D333/16 A61K31/16 A61K31/33 A61P3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 06153 A (BONDINELL WILLIAM E ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 10. Februar 2000 (2000-02-10) In der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-31
P,A	WO 03 035055 A (SCHERING CORP) 1. Mai 2003 (2003-05-01) Ansprüche	1-31

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ 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
13. Februar 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	Chouly, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11933

313

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.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 22,23 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 03/11933

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02057233	A	25-07-2002	CA	2429844 A1	25-07-2002
			EP	1339684 A1	03-09-2003
			WO	02057233 A1	25-07-2002
			US	2003022891 A1	30-01-2003
WO 0206245	A	24-01-2002	AU	7319201 A	30-01-2002
			CA	2384041 A1	24-01-2002
			EP	1299362 A1	09-04-2003
			WO	0206245 A1	24-01-2002
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 0006153	A	10-02-2000	CA	2338804 A1	10-02-2000
			EP	1100495 A1	23-05-2001
			JP	2002521441 T	16-07-2002
			WO	0006153 A1	10-02-2000
WO 03035055	A	01-05-2003	WO	03035055 A1	01-05-2003
			US	2003144261 A1	31-07-2003

PATENT COOPERATION TREATY

315

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 29 January 2004 (29.01.2004)	
Applicant's or agent's file reference 1/1407	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2003/011933	International filing date (day/month/year) 28 October 2003 (28.10.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 October 2002 (31.10.2002)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 Octo 2002 (31.10.2002)	102 50 743.0	DE	10 Dece 2003 (10.12.2003)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer S. GROBET
Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Telephone No. (41-22) 338 8018

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

316

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 Patente
25. Mai 2004
SB | gesehen | erledigt
DK

EINGEGANGEN
27. Mai 2004
Fried.

Date of mailing (day/month/year)	Applicant's or agent's file reference
13 May 2004 (13.05.2004)	1/1407

IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP2003/011933	28 October 2003 (28.10.2003)	31 October 2002 (31.10.2002)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG 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 2004/039784

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

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No.+41 22 338 89 75

PATENT COOPERATION TREATY

317

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Eingang CD Patente
21. Juni 2004
SB gesehen erledigt
EINGEGANGEN
23. Juni 2004
Erled. .....

Date of mailing (day/month/year)	07 June 2004 (07.06.2004)
Applicant's or agent's file reference	1/1407
	IMPORTANT INFORMATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP2003/011933	28 October 2003 (28.10.2003)	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) 338.89.75

Authorized officer:
Alison OSBORNE (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8472

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.

318

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: 1/1407

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT-EP 03/11933	28. Oktober 2003 (28/10/03)	31. Oktober 2002 (31/10/02)

Bezeichnung der Erfindung:
Neue Amid-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.)*

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):	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

☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT-EP 03/11933

319

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 Jürgen
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
Amelsenberg 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.

320

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen
PCT-EP 03/11933

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 R. H.
Schluesslerstr. 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.)*

WIELAND, Heike-Andrea
Marburger Weg 2
65812 Bad Soden
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT-EP 03/11933

321

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 *54bis*.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.

322

Blatt Nr. ..5...

Internationales Aktenzeichen
PCT-EP 03/11933

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

323

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
24. Mai 2004
SB | gesehen | erledigt

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	21-05-2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: 1/1407	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP03/11933	28/10/2003	31/10/2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde das folgende Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

   05/05/2004

   Eingang 26. Mai 2004 Erled. .....

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

   [X] dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).

   [ ] dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 c)).

   [ ] dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. [ ] ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt nach dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt der Antrag in bezug auf einige Ämter nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase auf 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monate ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)) und die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen sind daher innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum vorzunehmen. In bezug auf einige andere Ämter dagegen kann die Frist von 30 (oder mehr) Monaten dennoch Anwendung finden. Siehe Anhang zu Formblatt PCT/IB/301. Genaue Angaben zu den jeweils geltenden Fristen in den einzelnen Ämtern enthält der *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II, Nationale Kapitel sowie die Website der WIPO.

   [ ] *(falls zutreffend)* Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	FERRO VASCONCELOS M Tel. (+49-89) 2399-7905

Europäisches Patentamt · European Patent Office · Office européen des brevets

Formblatt PCT/IPEA/402 (Januar 2004) (17/05/2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

EINGEGANGEN 324
06. Aug. 2004
PCT Erled. .....

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

WV

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
04. Aug. 2004

SB	gesehen	erledigt

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	03.08.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	
1/1407	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP 03/11933	28.10.2003	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.

DK ; AB

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	Roche, S Tel. +49 89 2399-8031

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATI NALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

325

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1407	**WEITERES VORGEHEN** siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11933	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 28.10.2003	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 31.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C233/29		
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	03.08.2004
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 Heibl, C Tel. +49 89 2399-8331

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 2004)

INTERNATIONALER V RLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11933

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

1-239 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-31 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. 22,23

   Begründung:

   ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 22,23 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	1-21,24-31
	Nein:	Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	1-21,24-31
	Nein:	Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-21,24-31
	Nein:	Ansprüche:	(22,23)

2. Unterlagen und Erklärungen:

   siehe Beiblatt

Zu Punkt III----------

Die Ansprüche 22 und 23 werden verstanden als eine therapeutische Behandlung u.a. des menschlichen Körpers betreffend, was nach Regel 67.1(iv) PCT nicht Gegenstand der Prüfung ist.

Zu Punkt V ----------

(Die verwendete Numerierung (D1,D2...) der zum Stand der Technik ermittelten Dokumente entspricht der Reihenfolge ihrer Auflistung im Internationalen Recherchenbericht.)

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Amid-Verbindungen mit MCH- ("melamin-concentrating hormone") antagonistischer Wirkung, wodurch diese zur Beeinflussung des Essverhaltens bzw. zur Reduzierung bzw. Verhinderung der Zunahme des Körpergewichts Verwendung finden können. Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Verhältnis stehen auch noch in vielfältiger Weise andere Krankheiten wie z.B. Depressionen, Schlafstörungen, Epilepsie, hormonelle Störungen etc. (siehe Anspruch 28) behandelt werden.

Das im vorliegenden Anspruch 1 definierte allgemeine Strukturkonzept von Amino-Amidderivaten der Formel I, einschließlich der Strukturmöglichkeiten einschränkenden Maßgaben, ist in keinem der zum vorveröffentlichten Stand der Technik ermittelten Dokumente (D1-D4) so vorbeschrieben bzw. durch Einzeloffenbarungen (Verbindungsbeispiele) getroffen und kann somit als neu im Sinne des Art. 33(2) PCT gelten.

Die im Recherchenbericht genannten Dokumente D1- D4 der Kategorie A (davon D3 und D4 bereits in der vorliegenden Beschreibung erwähnt) befassen sich zwar allesamt mit der Bereitstellung von MCH-antagonistisch wirkenden Mittel zur Behandlung bzw. Prophylaxe von Fettsucht in all ihren Formen und Folgeerscheinungen (Obesitas). Ein Vergleich der in den jeweiligen Dokumenten aufgezeigten chemischen Strukturen mit den in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Amidderivaten führt jedoch zu dem Schluß, daß letztere nicht einfach nur als für den Fachmann naheliegende bzw. offenkundige Strukturalternativen der vorbekannten Verbindungen mit gleichem Wirkspektrum anzusehen sind, sondern ihre Konzeption vielmehr auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen dürfte, zumal damit offenbar auch über

Krankheitsbilder, die mit MCH im Zusammenhang stehen, auch noch weitere andere Krankheiten behandelbar sind (vgl. die Beschreibung, Seite 68, vorletzter und letzter Absatz).
Das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit für den Anspruchsgegenstand (Stoffe, Arzneimittel und Verwendungen) ist somit ebenfalls anzuerkennen (Art. 33(3) PCT).

Die Erfordernisse gemäß Art. 33(4) PCT (gewerbliche Anwendbarkeit) sind für die Gegenstände der Ansprüche 1-21 und 24-31 kann ebenfalls erfüllt gelten.

Nuevos compuestos de amida con acción antagonista de MCH, y medicamentos que contienen estos compuestos

Son objeto de la presente invención nuevos compuestos de amida, sus sales fisiológicamente aceptables, y su empleo como antagonistas de MCH, así como su empleo para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades causados por la MCH o que se encuentren en otra relación causal con la MCH. Un objeto adicional de esta invención se refiere al empleo de un compuesto de acuerdo con la invención para influir en el comportamiento de alimentación y para reducir el peso corporal y/o para evitar el aumento del peso corporal de un mamífero. Son objeto de esta invención, además, composiciones y medicamentos que contienen en cada caso un compuesto de acuerdo con la invención, así como procedimientos para su preparación.

Antecedentes de la invención

Para todos los seres vivos, la ingestión de alimentos y su transformación dentro del cuerpo representa un papel existencial dentro de sus vidas. Por tanto, las anomalías en la ingestión y transformación de los alimentos conducen por regla general a trastornos e incluso a enfermedades. La alteración de los hábitos de vida y de alimentación humanos, en especial en los países industrializados, ha fomentado en las últimas décadas la obesidad. En las personas que la padecen, la obesidad conduce directamente a una limitación de la movilidad y a una disminución de la calidad de vida. Se añade a ello, como agravante, que la obesidad a menudo provoca otras enfermedades tales como, por ejemplo, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, arterioesclerosis y enfermedades cardíacas coronarias. Además, sólo el elevado peso corporal supone ya una carga incrementada sobre el aparato de sostén y locomotor, lo que puede conducir a dolencias y enfermedades crónicas tales como artritis y osteoartritis. Por tanto, la obesidad representa un problema sanitario cada vez más grave para la sociedad.

El término obesidad significa un exceso de tejido adiposo. En este contexto se considerará obesidad, en principio, cualquier grado incrementado de adiposidad que conduzca a un riesgo para la salud. Sin embargo, no es posible establecer con exactitud el límite entre individuos normales e individuos que padecen obesidad, sino

331

que el riesgo para la salud que acompaña a la obesidad crece probablemente de manera continua a medida que aumenta la adiposidad. Para simplificar, y en lo que respecta a la presente invención, se considera que padecen obesidad, preferentemente, los individuos que presentan un índice de peso corporal (siglas inglesas BMI = body mass index, que se define como el peso corporal expresado en kilogramos, dividido por la talla (en metros) elevada al cuadrado) por encima del valor 25, en especial por encima de 30.

Aparte de la actividad corporal y los cambios en la alimentación, no existe actualmente ninguna posibilidad de tratamiento convincente para disminuir de manera eficaz el peso corporal. Sin embargo, y puesto que la obesidad constituye un alto factor de riesgo en la aparición de enfermedades graves e incluso mortales, es por ello más importante poner a disposición sustancias activas farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad. Una propuesta presentada recientemente es el empleo terapéutico de antagonistas de MCH (véanse, entre otros, los documentos WO 01/21577, WO 01/82925).

La hormona concentradora de melanina (siglas inglesas: melanin-concentrating hormone, MCH) es un neuropéptido cíclico compuesto por 19 aminoácidos. En los mamíferos es sintetizada principalmente en el hipotálamo, y desde allí alcanza otras regiones cerebrales a través de las proyecciones de neuronas hipotalámicas. En su actividad biológica intervienen como mediadores, en el ser humano, dos distintos receptores acoplados a proteína G (GPCRs) de la familia de los GPCRs relacionados con la rodopsina, los receptores 1 y 2 de MCH (MCH-1R, MCH-2R).

Las investigaciones de la función de la MCH en modelos animales proporcionan unos adecuados puntos de partida para determinar el papel del péptido en la regulación del balance de energía, es decir, en la alteración de la actividad metabólica y en la ingesta de alimentos [1,2]. Por ejemplo, tras la administración intraventricular de MCH en ratas, aumenta la ingesta de alimentos en comparación con animales testigo. Además, ratas transgénicas que producen más MCH que animales testigo, reaccionan tras la administración de una dieta rica en grasas con un acusado incremento de peso respecto a animales que no presentaban el mencionado nivel de MCH experimentalmente modificado. También se ha podido comprobar que existe una correlación positiva entre fases con apetencia hacia el alimento incrementada y la cantidad de mARN de MCH presente en el hipotálamo de ratas. No obstante, tienen

332

una especial relevancia respecto a la función de la MCH los experimentos con ratones desprovistos de dicha MCH. La pérdida del neuropéptido conduce a animales más delgados, con masa adiposa disminuida, que ingieren claramente menos alimento que animales testigo.

En los efectos anorexígenos de la MCH en roedores interviene el MCH-1R acoplado a $G_{\alpha i}$ [3-6]. Contrariamente a lo observado en primates, hurones y perros, en los roedores no se ha podido detectar hasta la fecha un segundo receptor. Tras perder el MCH-1R, los ratones desprovistos del mismo poseen, en comparación con animales testigo, menos masa adiposa, un gasto energético incrementado y no aumentan de peso con una dieta rica en grasa. Proporcionan una indicación adicional acerca de la importancia del sistema MCH-MCH-1R en la regulación del balance energético experimentos con un antagonista del receptor (SNAP-7941) [3]. En experimentos prolongados, los animales tratados con el antagonista perdieron peso de manera evidente.

Además de su efecto anorexígeno, con el antagonista de MCH-1R SNAP-7941 se consiguen otros efectos ansiolíticos y antidepresivos en experimentos de conducta en ratas [3]. Existen datos claros, por tanto, de que el sistema MCH-MCH-1R interviene no sólo en la regulación del balance energético, sino también en la afectividad.

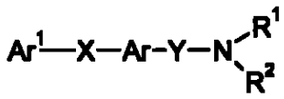
Bibliografía:

1. Qu, D., y otros, *A role for melanin-concentrating hormone en the central regulation of feeding behaviour.* Nature, 1996. 380(6571): páginas 243-7.
2. Shimada, M., y otros, *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean.* Nature, 1998. 396(6712): páginas 670-4.
3. Borowsky, B., y otros, *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist.* Nat Med, 2002. 8(8): páginas 825-30.
4. Chen, Y., y otros, *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results en hyperphagia and resistance to diet-induced obesity.* Endocrinology, 2002. 143(7): páginas 2469-77.
5. Marsh, D.J., y otros, *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): páginas 3240-5.

333

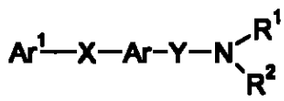
6. Takekawa, S., y otros, *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist.* Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): páginas 129-35.

En la bibliografía de patentes se proponen como antagonistas de MCH determinados compuestos de amina. Así, en el documento 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, de manera independiente entre sí, significan H o un grupo hidrocarbonado, pudiendo formar R^1 y R^2, junto con el átomo de N contiguo, un anillo heterocíclico que contenga N, y R^2 puede formar también con Ar un anillo espirocíclico, R junto con el átomo de N contiguo e Y pueden formar un anillo heterocíclico que contenga N, como antagonistas de MCH para el tratamiento, entre otras afecciones, de la obesidad.

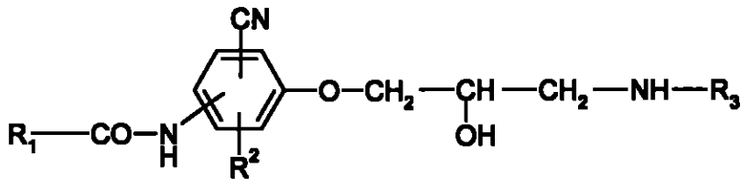
Además, en el documento WO 01/82925 (Takeda) se describen asimismo compuestos de fórmula



en la cual Ar^1 significa un grupo cíclico, X e Y grupos espaciadores, Ar un anillo aromático policíclico condensado, eventualmente sustituido, R^1 y R^2, de manera independiente entre sí, significan H o un grupo hidrocarbonado, pudiendo formar R^1 y R^2, junto con el átomo de N contiguo, un anillo heterocíclico que contenga N, y R^2 junto con el átomo de N contiguo e Y pueden formar un anillo heterocíclico que contenga N, como antagonistas de MCH para el tratamiento, entre otras afecciones, de la obesidad.

334

En el documento EP 073 016 A1 (Boehringer Ingelheim) se proponen 1-ariloxi--3-alquilamino-2-propanoles de fórmula general



en donde R_1 puede significar, entre otros radicales, ariloxialquileno, para ser empleados como agentes terapéuticos cardíacos o coronarios, o también para disminuir la tensión arterial. Sin embargo, no se describe ninguna actividad antagonista de MCH de estos compuestos.

En el documento US 3,994,900 se citan, entre otros compuestos, n-(4-alcoxi--fenil)-3-fenil-acrilamidas, n-(4-alquiltio-fenil)-3-fenil-acrilamidas, n-(4-alquil-sulfinil--fenil)-3-fenil-acrilamidas y n-(4-alquilsulfonil-fenil)-3-fenil-acrilamidas como sustancias de partida para la síntesis de derivados de dihidroquinolinona.

En el documento DE 1088955 se exponen, entre otros, los compuestos N-[4-(2--dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenil-acrilamida y N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenil-propionamida.

En el documento WO 00/06153, que propone compuestos con actividad hacia receptor CCR5, se menciona, entre otros, el compuesto 3-(3,4-dicloro-fenil)-N-[3-(2--diisopropilamino-etoxi)-4-metoxi-fenil]-acrilamida.

En el documento FR 1176918 se mencionan los compuestos (N-[4-(2--morfolin-4-iletoxi)-fenil]-3-fenil-propionamida) y N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenil--propionamida.

En el artículo de A. P. Tamiz y otros, en J. Med. Chem. 42 (17), 1999, 3412--3420, se señala el compuesto (3-(4-cloro-fenil)-N-[2-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-etil]--acrilamida).

335

En el documento DE 3016827, que se refiere a compuestos con actividad sobre el sistema cardiovascular, se mencionan en la página 55, entre otros, los compuestos N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetilamino]-etil}-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-etil}--isobutiramida, {2-[3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetilamino]-etil}-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-etil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico y 2-(4-cloro-fenoxi)-N-(2-{4-[2--hidroxi-3-(2-fenilacetilamino-etilamino)-propoxi]-fenil}-etil)-acetamida.

Misión de la invención

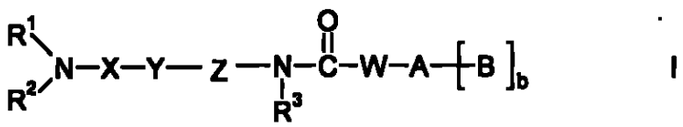
La presente invención tiene por misión ofrecer nuevos compuestos de amida, en especial aquellos que posean actividad como antagonistas de MCH.

Así mismo, es misión de la presente invención poner a disposición nuevos compuestos de amida que permitan influir en el comportamiento de alimentación de mamíferos, y en especial conseguir en mamíferos una reducción del peso corporal y/o evitar el aumento del peso corporal.

Es misión de la presente invención, además, poner a disposición nuevos medicamentos que sean adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades causados por la MCH o que se encuentren en otra relación causal con la MCH. En especial, esta invención tiene por misión poner a disposición medicamentos para el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como obesidad y/o diabetes, así como de enfermedades y/o trastornos que acompañan a la obesidad y la diabetes. Otros objetivos de la presente invención se refieren a la presentación de aplicaciones ventajosas de los compuestos de acuerdo con la invención. Es asimismo un objetivo de esta invención poner a disposición un procedimiento para preparar los compuestos de amida de acuerdo con la invención. Otros objetivos de la presente invención serán inmediatamente evidentes para el técnico a partir de las indicaciones precedentes y las que siguen.

Objeto de la invención

Son un primer objeto de la presente invención compuestos de amida de fórmula general I



I

336

en la cual

R^1, R^2, de manera independiente entre sí, significan H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituido con el radical R^{11}, pudiendo un grupo $-CH_2-$ en la posición 3 o 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 eslabones, haber sido reemplazado por -O-, -S-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})- ó -N(CO-O-(alquilo C_{1-4}))-, o bien un radical fenilo o piridinilo eventualmente sustituido una o varias veces con el radical R^{12} y/o sustituido una vez con nitro, o bien

R^1 y R^2 forman un puente de alquileno C_{2-8}, en el cual

- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -CH=N- ó -CH=CH- y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -SO-, $-(SO_2)-$, -C=N-O-R^{18}, -CO-, $-C(=CH_2)-$ ó $-NR^{13}-$ de manera tal que los heteroátomos no estén unidos directamente entre sí,

pudiendo haber sido reemplazados, en el puente de alquileno antes definido, uno o varios átomos de H por R^{14}, y

pudiendo estar sustituido el puente de alquileno antes definido con uno o dos grupos carbo- o heterocíclicos Cy, iguales o diferentes, de manera tal que la unión entre el puente de alquileno y el grupo Cy tiene lugar

- a través de un enlace sencillo o doble,
- a través de un átomo de C común, con formación de un sistema anular espirocíclico,
- a través de dos átomos de C y/o de N comunes, contiguos, con formación de un sistema anular biciclico condensado, o bien
- a través de tres o más átomos de C y/o de N, con formación de un sistema anular puenteado,

R^3 significa H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7} ó (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-4}),

X significa un puente de alquileno C_{1-8}, en el cual

- un grupo $-CH_2-$ puede haber sido reemplazado por -CH=CH- ó -C≡C-

y/o

- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -(SO)-, -(SO_2)-, -CO- ó $-NR^4-$ de manera tal que en cada caso no estén unidos directamente entre sí dos átomos de O, de S o de N, o bien un átomo de O con un átomo de S,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, pudiendo estar unido adicionalmente el puente X también a R^2, incluyendo el átomo de N unido a R^2 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo estar unidos entre sí dos átomos de C o bien un átomo de C y un átomo de N del puente de alquileno a través de un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

pudiendo estar sustituido un átomo de C con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en cada caso, con uno o dos sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de 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}), pudiendo estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

W está seleccionado del grupo compuesto por $-CR^{6a}R^{6b}-O-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-$, $-CR^{6a}R^{6b}-NR^8-$, $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ y $-NR^8-CR^{6a}R^{6b}-$,

Z significa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, en donde dos átomos de C contiguos pueden estar unidos entre sí con un puente alquileno C_{1-4} adicional,

pudiendo un átomo de C del puente de alquileno estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6}, iguales o diferentes, pudiendo estar unidos entre sí dos radicales alquilo, con formación de un anillo carbocíclico, e

Y tiene uno de los significados indicados para Cy,

338

pudiendo estar unido R^1 a Y, con inclusión del grupo X y del átomo de N unido a R^1 y a X, y con formación de un grupo heterocíclico condensado a Y, y/o

pudiendo estar unido X a Y, con formación de un grupo carbo- o heterocíclico condensado a Y, y

A tiene uno de los significados indicados para Cy,

B tiene uno de los significados indicados para Cy,

b tiene el valor 0 ó 1,

Cy significa un grupo carbo- o heterocíclico seleccionado de uno de los siguientes significados

- un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 eslabones,
- un grupo carbocíclico insaturado de 4 a 7 eslabones,
- un grupo fenilo,
- un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 eslabones o insaturado de 5 a 7 eslabones con un átomo de N, de O ó de S como heteroátomo,
- un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones con dos o más 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 eslabones con uno o varios heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de N, O y/o S,

pudiendo los grupos de 4, 5, 6 ó 7 eslabones antes indicados estar unidos de manera condensada con un anillo de fenilo o con un anillo de piridina, a través de dos átomos de C comunes contiguos, y

pudiendo en los grupos de 5, 6 ó 7 eslabones antes mencionados haber sido reemplazados uno o dos grupos $-CH_2-$ no contiguos, de manera independiente entre sí, por un grupo -CO-, $-C(=CH_2)-$, -(SO)- ó $-(SO_2)$, y

pudiendo los grupos saturados de 6 ó 7 eslabones antes indicados presen-

339

tarse también como sistemas anulares puenteados con un puente imino, N-(alquil C_{1-4})-imino, metileno, (alquil C_{1-4})-metileno ó di-(alquil C_{1-4})--metileno, y

pudiendo estar los grupos cíclicos antes mencionados, sustituidos una o varias veces en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo también adicionalmente una vez con nitro, y/o uno o varios grupos NH con R^{21},

R^4 tiene uno de los significados indicados para R^{17}, alquenilo C_{2-6} ó alquinilo C_{3-6},

R^{6a}, R^{6b} significan H, alquilo C_{1-4} ó CF_3,

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} significan H, F, alquilo C_{1-4} ó CF_3,

R^8 significa H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} ó (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}),

R^{10} significa hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-3}), carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, amino, (alquil C_{1-4})-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})--amino-(alquilo C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), (cicloalquilen C_{3-6})--imino-(alquilo C_{1-3}), amino-(alcoxi C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-amino-(alcoxi C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alcoxi C_{1-3}) o bien (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alcoxi C_{1-3}), aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-amino-carbonilo ó (cicloalquilen C_{3-6})-imino-carbonilo,

R^{11} significa alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-O-, $R^{16}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-CO- ó Cy-,

R^{12} tiene uno de los significados indicados para R^{20},

R^{13} tiene uno de los significados indicados para R^{17}, salvo carboxi,

R^{14} significa 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}-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}) ó Cy-(alquilo C_{1-3}),

R^{15} significa H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), piridinilo ó piridinil-(alquilo C_{1-3}),

R^{16} significa H, alquilo C_{1-8}, 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_{2-8}), (alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-8}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-8}) ó (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-8}),

R^{17} tiene uno de los significados indicados para R^{16} o bien fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), piridinilo, dioxolan-2-ilo, -CHO, (alquil C_{1-4})--carbonilo, carboxi, hidroxicarbonil-(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilamino-(alquilo C_{2-3}), N-((alquil C_{1-4})-carbonil)-N-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-3}), (alquil C_{1-4})--sulfonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilamino-(alquilo C_{2-3}) ó N-((alquil C_{1-4})-sulfonil)--N-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-3}),

R^{18}, R^{19}, de manera independiente entre sí, significan H ó alquilo C_{1-8},

R^{20} significa halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), hidroxi-(alquilo C_{1-3}), R^{22}-(alquilo C_{1-3}) o bien uno de los significados indicados para R^{22},

R^{21} significa alquilo C_{1-4}, ω-hidroxi-(alquilo C_{2-3}), ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{2-8}), ω-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-8}), ω-di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-8}), ω-(cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-8}), fenil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})--carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo ó (alquil C_{1-4})-sulfonilo,

R^{22} significa fenil-(alcoxi C_{1-3}), OHC-, HO-N=HC-, (alcoxi C_{1-4})-N=HC-, alcoxi C_{1-4}, (alquil C_{1-4})-tio, carboxi, (alquil C_{1-4})-carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo,

341

(cicloalquil C_{3-6})-amino-carbonilo, (cicloalquilen C_{3-6})-imino-carbonilo, (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquil C_{2-4})-amino-carbonilo, fenil-aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilamino, amino, (alquil C_{1-4})-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, (alquil C_{1-4})-carbonil-amino, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, fenil-(alquil C_{1-3})-amino, o bien N-(alquil C_{1-4})--fenil-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, propionilamino, 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,

pudiendo, en los grupos y radicales antes mencionados, en especial en A, B, W, X, Y, Z, R^1 hasta R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, y R^{10} hasta R^{22}, estar sustituidos en cada caso uno o varios átomos de C, de manera adicional, una o varias veces con F y/o en cada caso estar sustituidos uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, adicionalmente, y una sola vez, con Cl o Br y/o en cada caso uno o varios anillos de fenilo, de manera independiente entre sí, y adicionalmente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, (alquil C_{1-3})-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, aminocarbonilo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi-, amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-3})-amino-(alquilo C_{1-3}) y di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquilo C_{1-3}), y/o pudiendo estar sustituidos una vez con nitro, y

pudiendo estar reemplazado el átomo de H de un grupo carboxi presente o un átomo de H unido a un átomo de N, en cada caso, por un radical eliminable *in vivo*,

sus tautómeros, sus diasterómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales,

con las siguientes salvedades (M1), (M2) y (M3)

(M1) en caso de que Y signifique fenileno sustituido con -CN, X signifique $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$, Z signifique un enlace sencillo, R^1 signifique un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C y R^2 y R^3 signifiquen H, W no tiene el significado de $-CR^{6a}R^{6b}-O-$,

(M2) en caso de que W signifique -CH=CH- e Y signifique un grupo fenileno y Z sea un enlace sencillo, los puentes X y Z están en posición *para* uno con respecto a

342

otro en el anillo de fenileno del grupo Y y al menos se cumple una de las siguientes condiciones:
(a) el grupo Y con el significado de fenileno está sustituido al menos una vez,
(b) b tiene el valor 0 y el radical A está sustituido al menos dos veces,
(c) b tiene el valor 1;

(M3) no están incluidos los siguientes compuestos individuales:
N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenil-propionamida,
N-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)-fenil]-3-fenil-propionamida,
3-(4-cloro-fenil)-N-{2-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-etil}-acrilamida,
N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetilamino]-etil}-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-etil}-isobutiramida,
{2-[3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetilamino]-etil}-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-etil}-amida de ácido ciclopentanocarboxílico,
2-(4-cloro-fenoxi)-N-(2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilacetilamino-etilamino)-propoxi]-fenil}-etil)-acetamida.

Son objeto de la invención, también, los compuestos respectivos en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos, en forma de tautómeros y en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos. Están asimismo comprendidos en el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, inclusive sus sales, en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Son asimismo, por añadidura, un objeto de esta invención las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de amida de acuerdo con la invención descritos en lo que antecede y en lo que sigue.

Son también un objeto de esta invención composiciones que contienen al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, junto a, eventualmente, una o varias sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

Son objeto de la presente invención, además, medicamentos que contienen al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo

343

con la invención, junto a, eventualmente, una o varias sustancias excipientes inertes y/o agentes diluyentes inertes.

Es asimismo un objeto de esta invención el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para influir en el comportamiento de alimentación de un mamífero.

Es un objeto de esta invención, además, el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para reducir el peso corporal y/o para evitar el aumento del peso corporal de un mamífero.

Es asimismo un objeto de la presente invención el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para preparar un medicamento con actividad antagonista hacia receptor de MCH, en especial con actividad antagonista haciareceptor MCH-1.

Es además un objeto de esta invención el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades causados por la MCH o que se encuentran en otra relación causal con la MCH.

Es otro objeto de esta invención el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos y/o trastornos de la alimentación, en especial obesidad, bulimia, bulimia nerviosa, caquexia, anorexia, anorexia nerviosa e hiperfagia.

Es asimismo un objeto de esta invención el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para

344

preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados a la obesidad, en especial diabetes, en especial diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, inclusive retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, tolerancia patológica a la glucosa, encefalorragia, insuficiencia cardíaca, afecciones cardiovasculares, en especial arterioesclerosis e hipertensión arterial, artritis y gonitis.

La presente invención tiene como objeto, además, el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de hiperlipidemia, celulitis, acumulación de grasa, mastocitosis maligna, mastocitosis sistémica, trastornos emocionales, trastornos de la afectividad, depresiones, estados de angustia, trastornos del sueño, trastornos de la reproducción, trastornos sexuales, trastornos de la memoria, epilepsia, formas de la demencia y trastornos hormonales.

Es un objeto de esta invención, además, el empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la micción, tales como por ejemplo incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, ansia de orinar, nicturia y enuresis.

Además, un objeto de esta invención se refiere a procedimientos para preparar un medicamento de acuerdo con la invención, que están caracterizados porque de manera no química se incorporan al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, a una o más sustancias excipientes inertes y/o agentes diluyentes inertes.

Es otro objeto de esta invención un medicamento que contiene una primera sustancia activa que está seleccionada de los compuestos de amida de acuerdo con la invención y/o las sales correspondientes, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), y una segunda sustancia activa que está seleccionada del grupo compuesto por sustancias activas para el tratamiento de la diabetes, sustancias activas para el tratamiento de complicaciones diabéticas, sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, preferentemente distintas a antagonistas de

345

MCH, sustancias activas para el tratamiento de la hipertensión, sustancias activas para el tratamiento de la hiperlipidemia, inclusive arterioesclerosis, sustancias activas para el tratamiento de la artritis, sustancias activas para el tratamiento de estados de angustia y sustancias activas para el tratamiento de depresiones, junto a, eventualmente, una o más sustancias excipientes inertes y/o agentes diluyentes inertes.

Descripción detallada de la invención

En tanto no se indique otra cosa, los grupos, radicales y sustituyentes, en especial A, B, W, X, Y, Z, R^1 hasta R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{10} hast R^{22}, y el índice b, tienen los significados antes indicados.

Según una forma de realización, los grupos R^1, R^2, X, Z, b, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{20}, R^{21}, R^{22} tienen los siguientes significados:

R^1, R^2 significan, de manera independiente entre sí H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituidos con el radical R^{11}, o bien un radical fenilo eventualmente sustituido una o varias veces con el radical R^{12} y/o sustituido una vez con nitro, o bien

R^1 y R^2 forman un puente de alquileno C_{2-8}, en el cual

- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -CH=N- ó -CH=CH- y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -CO-, $-C(=CH_2)-$ ó $-NR^{13}-$ de manera tal que los heteroátomos no estén unidos directamente entre sí,

pudiendo haber sido reemplazados, en el puente de alquileno antes definido, uno o varios átomos de H por R^{14}, y

pudiendo estar sustituido el puente de alquileno antes definido con uno o dos grupos carbo- o heterocíclicos Cy, iguales o diferentes, de manera tal que la unión entre el puente de alquileno y el grupo Cy tiene lugar

- a través de un enlace sencillo o doble,
- a través de un átomo de C común, con formación de un sistema anular espirocíclico,
- a través de dos átomos de C y/o de N comunes, contiguos, con forma-

346

ción de un sistema anular bicíclico condensado, o bien

- a través de tres o más átomos de C y/o de N, con formación de un sistema anular puenteado,

X significa un puente de alquileno C_{1-8}, en el cual

- un grupo $-CH_2-$ puede haber sido reemplazado por -CH=CH- ó -C≡C- y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -(SO)-, $-(SO_2)-$, -CO- ó $-NR^4-$ de manera tal que en cada caso no estén unidos directamente entre sí dos átomos de O, de S o de N, o bien un átomo de O con un átomo de S,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo estar unidos entre sí dos átomos de C o bien un átomo de C y un átomo de N del puente de alquileno a través de un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

pudiendo estar sustituido un átomo de C con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en cada caso, con uno o dos sustituyentes, iguales o diferentes, y

Z significa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, en donde dos átomos de C contiguos pueden estar unidos entre sí con un puente alquileno C_{1-4} adicional,

pudiendo un átomo de C del puente de alquileno estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6}, iguales o diferentes, y

b tiene el valor 0,

R^{10} significa 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, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo

347

C_{1-3}), amino-(alcoxi C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-amino-(alcoxi C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})--amino-(alcoxi C_{1-3}) o bien (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alcoxi C_{1-3}),

R^{14} significa 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}) ó Cy-(alquilo C_{1-3}),

R^{15} significa 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 bien significa fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilo, hidroxicarbonil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilamino-(alquilo C_{2-3}), N-((alquil C_{1-4})-carbonil)-N--(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-3}), (alquil C_{1-4})-sulfonilo, (alquil C_{1-4})--sulfonil-amino-(alquilo C_{2-3}) ó N-((alquil C_{1-4})-sulfonil)-N-(alquil C_{1-4})--amino-(alquilo C_{2-3}),

R^{20} significa halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), hidroxi-(alquilo C_{1-4}), R^{22}-(alquilo C_{1-3}) o bien uno de los significados indicados para R^{22},

R^{21} significa alquilo C_{1-4}, ω-hidroxi-(alquilo C_{2-3}), 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-(cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-6}), fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilo, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo ó (alquil C_{1-4})-sulfonilo,

R^{22} significa fenilo, fenil-(alcoxi C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, (alquil C_{1-4})-tio, carboxi, (alquil C_{1-4})-carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, (cicloalquilen C_{3-6})--imino-carbonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})--sulfonilamino, amino, (alquil C_{1-4})-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, fenil-(alquil C_{1-3})-amino, o bien N-(alquil C_{1-4})--fenil-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetilamino, hidroxialquilaminocarbonilo, (4-morfolinil)-carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-

348

-1-azepinil)-carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,

teniendo los grupos y radicales R^3, R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{19}, W, Y, A, Cy el significado antes indicado.

Preferentemente, el radical R^3 tiene el significado de H o de alquilo C_{1-4}, de manera especialmente preferida H o metilo, en especial H.

Si R^1 y R^2 no están unidos entre sí a través de un puente de alquileno, R^1 y R^2 significan preferentemente, de manera independiente entre sí, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7}, eventualmente sustituido con el radical R^{11}, pudiendo un grupo $-CH_2-$ en la posición 3 ó 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 eslabones, haber sido reemplazado por -O-, -S- ó -NH-, -N(alquilo C_{1-4})- ó -N(CO-O-(alquilo C_{1-4}))-, o bien significan un radical fenilo o piridinilo eventualmente sustituido una o varias veces con el radical R^{12} y/o sustituido una vez con nitro, y pudiendo uno de los radicales R^1 y R^2 significar también H.

Preferentemente, los radicales R^1, R^2, de manera independiente entre sí, significan 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}), 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}), (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-4}), pirrolidin-3-ilo, N-(alquilo 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}), pudiendo, en los grupos y radicales antes mencionados, estar sustituidos uno o varios átomos de C una o varias veces con F y/o estar sustituidos uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez con Cl o Br, y pudiendo el radical fenilo o piridilo estar sustituido una o varias veces con el radical R^{12} antes definido y/o una sola vez con nitro. Los sustituyentes preferidos de los radicales fenilo o piridilo antes mencionados están seleccionados del grupo de F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, (alquil C_{1-3})-amino, di-(alquil C_{1-3})--amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-3})-amino-(alquilo C_{1-3}) y di-(alquilo C_{1-3})-amino-(alquilo C_{1-3}), pudiendo un radical fenilo estar sustituido también, una sola vez, con nitro.

349

Los significados especialmente preferidos de los radicales R^1 y/o R^2 están seleccionados del grupo compuesto por 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}), carboxi-(alquilo C_{1-4}), pudiendo uno de los radicales R^1 y R^2 significar también H.

De manera especialmente preferida, al menos uno de los radicales R^1, R^2, y de manera muy especialmente preferida los dos radicales, tienen un significado distinto de H.

Si R^1 y R^2 forman un puente de alquileno, se trata preferentemente de un puente de alquileno C_{3-7}, en el cual

- un grupo $-CH_2-$ no contiguo al átomo de N del grupo R^1R^2N puede haber sido reemplazado por -CH=N- ó -CH=CH- y/o
- un grupo $-CH_2-$, que preferentemente no es contiguo al átomo de N del grupo R^1R^2N, puede haber sido reemplazado por -O-, -S-, $-C(=N-O-R^{15})-$, -CO-, $-C(=CH_2)-$ ó $-NR^{13}-$, de modo especialmente preferido por -O-, -S- ó $-NR^{13}-$, de manera tal que los heteroátomos no estén unidos directamente entre sí,

pudiendo haber sido reemplazados, en el puente de alquileno antes definido, uno o varios átomos de H por R^{14}, y

pudiendo el puente de alquileno antes definido estar sustituido con un grupo carbo- o heterocíclico Cy, de manera tal que la unión entre el puente de alquileno y el grupo Cy tiene lugar

- a través de un enlace sencillo o doble,
- a través de un átomo de C común, con formación de un sistema anular espirocíclico,
- a través de dos átomos de C y/o de N comunes, contiguos, con formación de un sistema anular bicíclico condensado, o bien
- a través de tres o más átomos de C y/o de N, con formación de un sistema anular puenteado,

Además, R^1 y R^2 forman preferentemente un puente de alquileno de manera tal que R^1R^2N- significa un grupo seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-aze-

pina, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina, piperazina, estando la función imina libre sustituida con R^{13}, piperidin-4-ona, oxima de piperidin-4-ona, (alquil C_{1-4})-oxima de piperidin-4-ona, morfolina y tiomorfolina, pudiendo, de acuerdo con la definición general de R^1 y R^2, haber sido reemplazados por R^{14} uno o varios átomos de H, y/o pudiendo los grupos antes mencionados, de una manera conforme a la definición general de R^1 y R^2, estar sustituidos con uno o dos grupos carbo- o heterocíclicos Cy, iguales o diferentes. En este caso son grupos Cy especialmente preferidos cicloalquilo C_{3-7}, aza-(cicloalquilo C_{4-7}), en especial (cicloalquilen C_{3-6})-imino, y 1-(alquil C_{1-4})-aza-(cicloalquilo C_{4-7}).

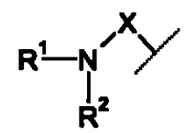
El puente de alquileno C_{2-6} formado por R^1 y R^2, en el cual pueden haber sido reemplazados grupos $-CH_2-$ tal como se ha indicado, puede estar sustituido, tal como se ha descrito, con uno o dos grupos carbo- o heterocíclicos Cy, iguales o diferentes.

En caso de que el puente de alquileno esté unido a un grupo Cy a través de un enlace sencillo, Cy está seleccionado, preferentemente, del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, 1H-imidazol, tienilo y fenilo.

En caso de que el puente de alquileno esté unido a un grupo Cy a través de un átomo de C común, con formación de un sistema anular espirocíclico, Cy está seleccionado, preferentemente, del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7}, aza-(cicloalquilo C_{4-6}), oxa-(cicloalquilo C_{4-6}), y 2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona.

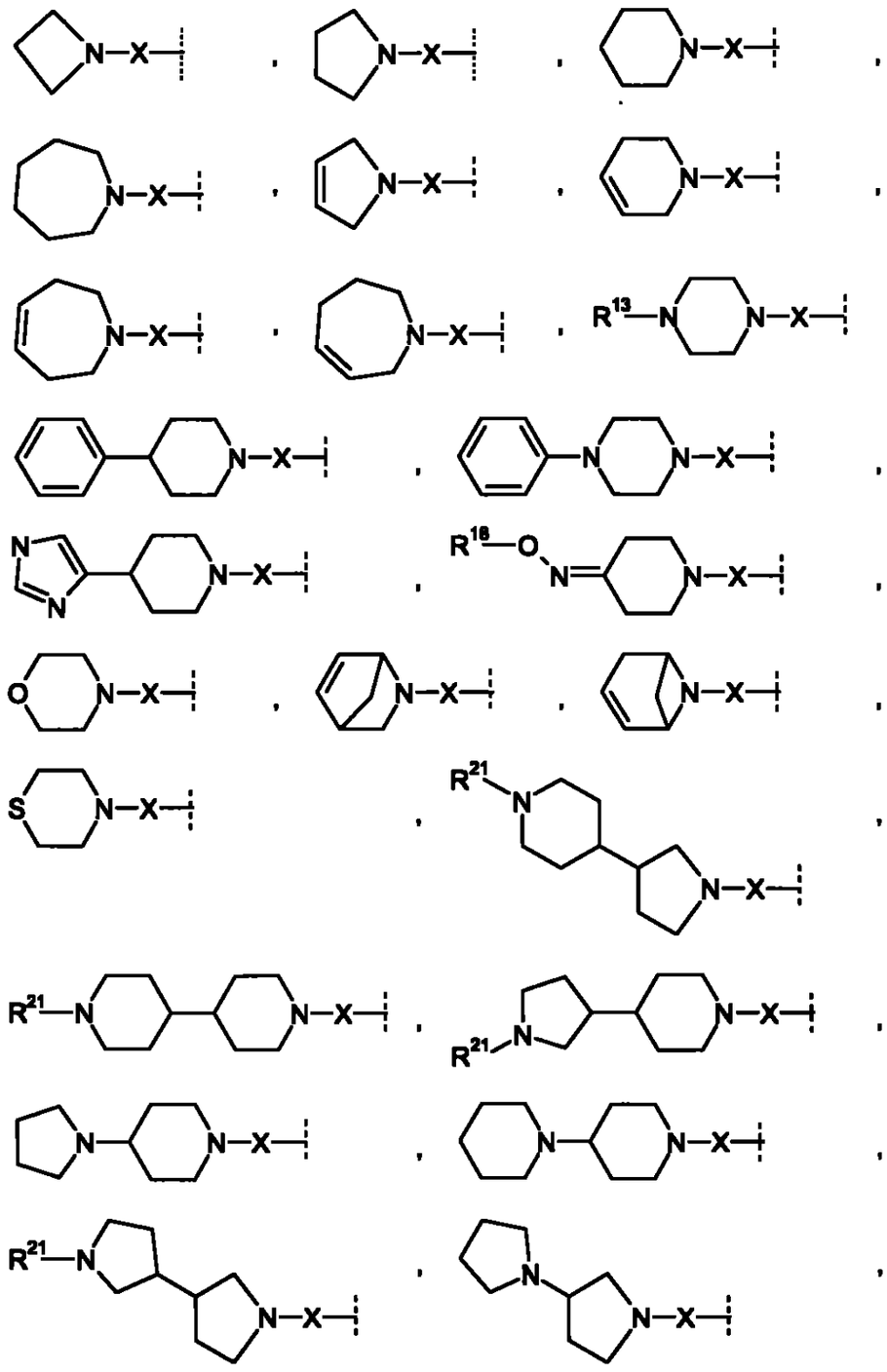
En caso de que el puente de alquileno esté unido a un grupo Cy a través de dos átomos de C y/o de N comunes, contiguos, con formación de un sistema anular bicíclico condensado, Cy está seleccionado, preferentemente, del grupo compuesto por cicloalquilo C_{4-7}, fenilo y tienilo.

En caso de que el puente de alquileno esté unido a un grupo Cy a través de tres o más átomos de C y/o de N, con formación de un sistema anular puenteado, Cy significa preferentemente cicloalquilo C_{4-6} o aza-(cicloalquilo C_{4-6}).

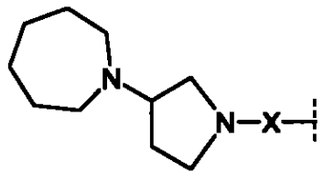
De manera especialmente preferida, el grupo 

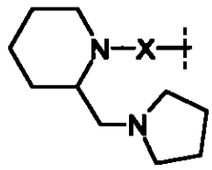
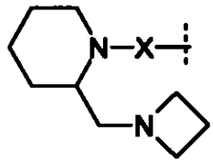
tiene un significado de acuerdo con una de las siguientes fórmulas parciales

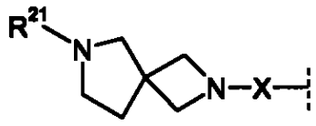
351

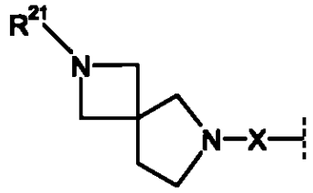


352

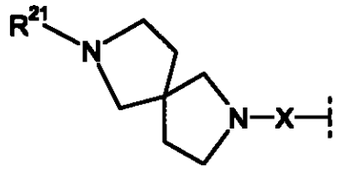
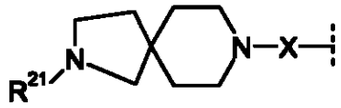

,

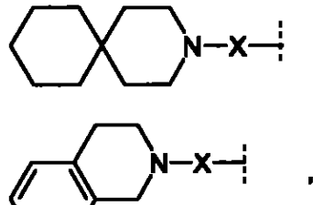
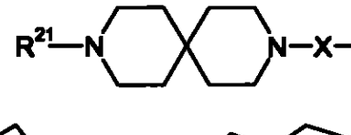

,

,

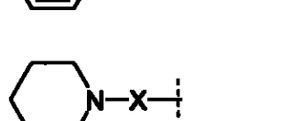
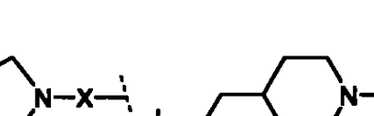

,
,

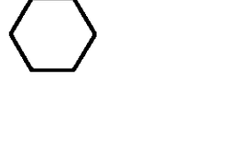

,

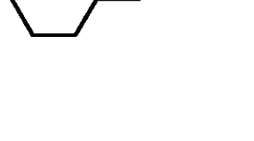
,,


,

,


,

,


,

,

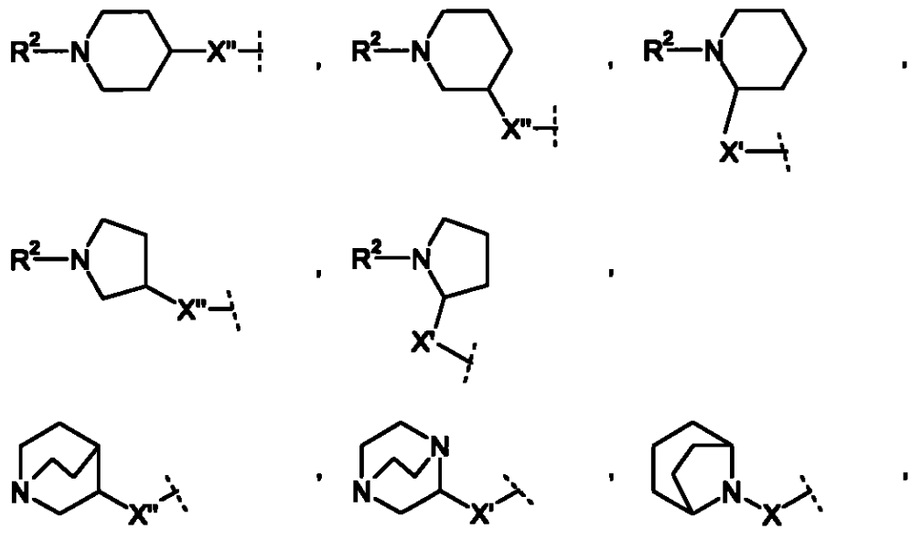

,

,

,

,

,

353



en donde uno o varios átomos de H del heterociclo formado por el grupo R^1R^2N- pueden haber sido reemplazados por R^{14} y el anillo unido al heterociclo formado por el grupo R^1R^2N- puede estar sustituido una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un anillo de fenilo, puede estar sustituido adicionalmente también, una sola vez, con nitro, y

X', X", de manera independiente entre sí, significan un enlace sencillo o bien alquileno C_{1-3}, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X' o con X" a través de un átomo de C, también -(alquilen C_{1-3})-O-, -(alquilen C_{1-3})-NH- ó -(alquilen C_{1-3})-N(alquilo C_{1-3})-, y

X" significa de manera adicional también -O-(alquileno C_{1-3})-, -NH-(alquileno C_{1-3})- ó -N(alquil C_{1-3})-(alquileno C_{1-3})-, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X" a través de un átomo de C, significa también -NH-, -N(alquilo C_{1-3})- u -O-,

pudiendo en los significados antes mencionados para X', X", en cada caso, estar sustituido un átomo de C con R^{10}, preferentemente con un radical

354

hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{1-3}), ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-3}) y/o (alcoxi C_{1-4}), y/o pudiendo uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, estar sustituidos en cada caso con uno o dos radicales alquilo C_{1-4} iguales o diferentes, seleccionados de 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}), pudiendo estar dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo unidos entre sí, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

pudiendo, en X', X'', estar sustituidos en cada caso uno o varios átomos de C, de manera independiente entre sí, una o varias veces con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez, con Cl ó Br, y

en donde R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{18}, R^{20}, R^{21} y X tienen los significados que se han indicado antes y los que se indicarán en lo que sigue.

En los significados preferidos y especialmente preferidos para R^1R^2N, antes indicados, se prefieren las siguientes definiciones del sustituyente R^{14}: 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}), alcoxi C_{1-4}, ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilo, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, hidroxi-carbonil-(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-4})-carbonil--(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-4})-carbonilamino, (alcoxi C_{1-4})-carbonilamino-(alquilo C_{1-3}), amino, (alquil C_{1-4})-amino, (cicloalquil C_{3-7})-amino, N-(cicloalquil C_{3-7})-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}), (cicloalquil C_{3-7})-amino-(alquilo C_{1-3}), N-(cicloalquil C_{3-7})-N-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{1-3}), aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, (cicloalquil C_{3-7})-amino-carbonilo, N-(cicloalquil C_{3-7})-N-(alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, di-(alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, piridinil-oxi, piridinil-amino, piridinil-(alquil C_{1-3})-amino.

Son significados muy especialmente preferidos para el sustituyente R^{14} alquilo C_{1-4}, hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-3}), amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), (cicloalquil C_{3-7})-amino-(alquilo C_{1-3}), N-(cicloalquil C_{3-7})-N-(alquilo C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}) y (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{1-3}).

355

X significa preferentemente un puente de alquileno C_{2-8}, en el cual

- un grupo $-CH_2-$ no contiguo al átomo de N del grupo R^1R^2N puede haber sido reemplazado por -CH=CH- ó -C≡C-, y/o
- un grupo $-CH_2-$ no contiguo al átomo de N del grupo R^1R^2N, puede haber sido reemplazado por -O-, -S-, -CO- ó $-NR^4-$, de modo especialmente preferido por -O-, -S- ó $-NR^4-$, de manera tal que en cada caso no estén unidos directamente entre sí dos átomos de O, de S o de N, o bien un átomo de O con un átomo de S,

pudiendo estar unidos entre sí R^4 e Y, con formación de un sistema anular heterocíclico,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, pudiendo estar unido el puente X adicionalmente a R^2, incluyendo el átomo de N unido a R^2 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo estar unidos entre sí dos átomos de C o bien un átomo de C y un átomo de N del puente de alquileno a través de un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

pudiendo estar sustituido un átomo de C con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en cada caso, con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de 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}), pudiendo estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo, con formación de un sistema anular carbocíclico, en especial un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Preferentemente, en el grupo X un grupo $-CH_2-$ inmediatamente contiguo al grupo R^1R^2N- no ha sido reemplazado por -O-, -S-, -(SO)-, $-(SO_2)-$, -CO- ó $-NR^4-$.

Si en el grupo X un grupo $-CH_2-$ del puente de alquileno ha sido reemplazado de acuerdo con la invención, preferentemente este grupo $-CH_2-$ no estaba unido directamente con un heteroátomo, con un enlace doble o con un enlace triple.

Preferentemente, el puente de alquileno X, X' ó X'' no presenta ningún grupo imino, o presenta como máximo uno. La posición del grupo imino dentro del puente de alquileno X, X' ó X'' está seleccionada preferentemente de manera tal que junto con el

356

grupo amino NR^1R^2 u otro grupo amino contiguo no forme ninguna función amínica, o bien no sean contiguos entre sí dos átomos de N.

Preferentemente, X significa un puente de alquileno C_{1-4} no ramificado, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X a través de un átomo de C, significa también $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, (alquilen C_{2-4})-oxi ó (alquilen C_{2-4})-NR^4-,

pudiendo estar unidos entre sí R^4 e Y, con formación de un sistema anular heterocíclico,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo en X estar sustituido un átomo de C con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en cada caso, con uno o dos sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de 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}), pudiendo estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

pudiendo en los grupos y radicales antes indicados estar sustituidos uno o varios átomos de C, una o varias veces con F, y/o uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez con Cl ó Br, y

en donde R^1, R^4 y R^{10} están definidos tal como se ha indicado antes y se indicará en lo que sigue.

De manera especialmente preferida X significa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ó $-CH_2-CH_2-NR^4-CO-$, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X a través de un átomo de C, también

$-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ ó $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$,

357

pudiendo estar unidos entre sí R^4 e Y, con formación de un sistema anular heterocíclico,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo en X estar sustituido un átomo de C 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, de manera independiente entre sí, estar sustituidos en cada caso con uno o dos radicales alquilo C_{1-4} iguales o diferentes, pudiendo estar unidos entre sí dos radicales alquilo, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

pudiendo en cada caso estar sustituidos uno o varios átomos de C, una o varias veces con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez con Cl ó Br.

De manera muy especialmente preferida, en caso de que el grupo Y esté unido con X a través de un átomo de C, X significa $-CH_2-CH_2-O-$, que puede estar sustituido tal como se ha indicado.

En caso de que R^4 e Y estén unidos entre sí con formación de un sistema anular heterocíclico, Y tiene preferentemente el significado de fenilo y R^4 tiene preferentemente el significado de alquilo C_{2-6} ó alquenilo C_{2-6}. En este caso son sistemas anulares heterocíclicos preferidos indol, dihidroindol, dihidroquinoleína y tetrahidroquinoleína.

Preferentemente, el radical R^4 tiene el significado de vinilo sólo si R^4 está unido a Y, con formación de un sistema anular heterocíclico.

Preferentemente, el grupo X no presenta ningún grupo carbonilo.

De manera más ventajosa, el grupo X con el significado de (alquilen C_{2-4})-oxi, en especial $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, no presenta sustituyentes hidroxi.

Si en X, X' ó X'' está sustituido un átomo de C, son sustituyentes preferidos los seleccionados del grupo de radicales alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4},

358

cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{2-3}), ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-3}), y alcoxi C_{1-4}. Además, en X, X' ó X" puede estar sustituido un átomo de C dos veces y/o uno o dos átomos de C una o dos veces, siendo sustituyentes preferidos los seleccionados del grupo de 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 pudiendo estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo C_{1-4} y/o alquenilo C_{2-4}, con formación de un sistema anular carbocíclico saturado o insaturado con una sola insaturación.

Los sustituyentes muy especialmente preferidos de uno o dos átomos de C en X, X' ó X" están seleccionados de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, pudiendo también estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo de un átomo de C, con formación de un anillo carbocíclico.

Si Y significa un sistema anular bicíclico condensado, un significado preferido para el grupo X es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-$, en especial $-CH_2-$ ó $-CH_2-CH_2-$, que pueden estar sustituidos tal como se ha indicado.

Si en el grupo X, X' ó X" uno o varios átomos de C están sustituidos con un radical hidroxi y/o alcoxi C_{1-4}, preferentemente el átomo de C sustituido no es inmediatamente contiguo a otro heteroátomo.

Z es, preferentemente, un enlace sencillo, $-CH_2-$ ó $-CH_2-CH_2-$, pudiendo estar sustituidos de manera independiente entre sí uno o dos átomos de C, una o dos veces, con F, CH_3 ó CF_3, y/o una sola vez con Cl.

Son significados especialmente preferidos para el grupo Z un enlace sencillo, $-CH_2-$ ó $-CH_2-CH_2-$, en especial un enlace sencillo.

Según una primera forma de realización, los compuestos de acuerdo con la invención presentan un puente W que está seleccionado de los grupos $-CR^{6a}R^{6b}-O-$, $-CR^{6a}R^{6b}-NR^{8}-$, $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ y $-NR^{8}-CR^{6a}R^{6b}-$.

Según una segunda forma de realización, los compuestos de acuerdo con la invención presentan un puente W que significa $-CR^{7a}=CR^{7c}-$.

359

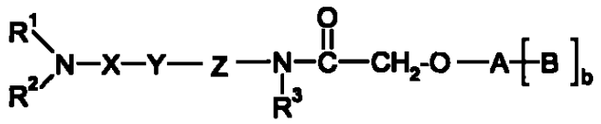
W significa, preferentemente, $-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^8-$, $-CH_2-CH_2-$ ó $-CH=CH-$, pudiendo, en los dos significados mencionados en último lugar estar sustituidos uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, en cada caso con F, Cl, CH_3 ó CF_3. En los significados $-CH_2-O-$ y $-CH_2-NR^8-$ antes mencionados, el grupo A está unido ventajosamente con el puente W a través de un átomo de C.

H y metilo son significados preferidos del sustituyente R^8.

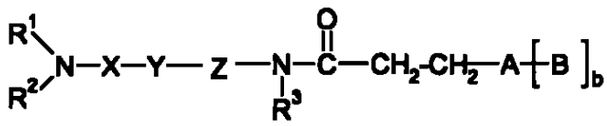
Son significados especialmente preferidos del grupo W: $-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NCH_3-$ y $-CH_2-CH_2-$, en especial $-CH_2-O-$.

Si el grupo W tiene el significado de un puente $-CH=CH-$ que se ha indicado antes, el grupo Z es, preferentemente, un enlace sencillo.

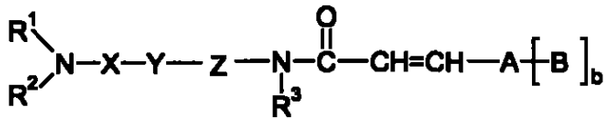
Por tanto, las formas de realización preferidas de esta invención comprenden compuestos que pueden ser descritos en cada caso por las siguientes fórmulas Ia, Ib, Ic y Id:



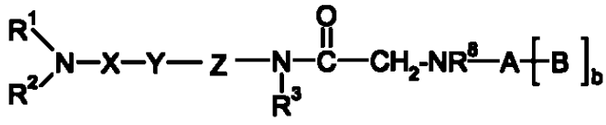
Ia



Ib



Ic



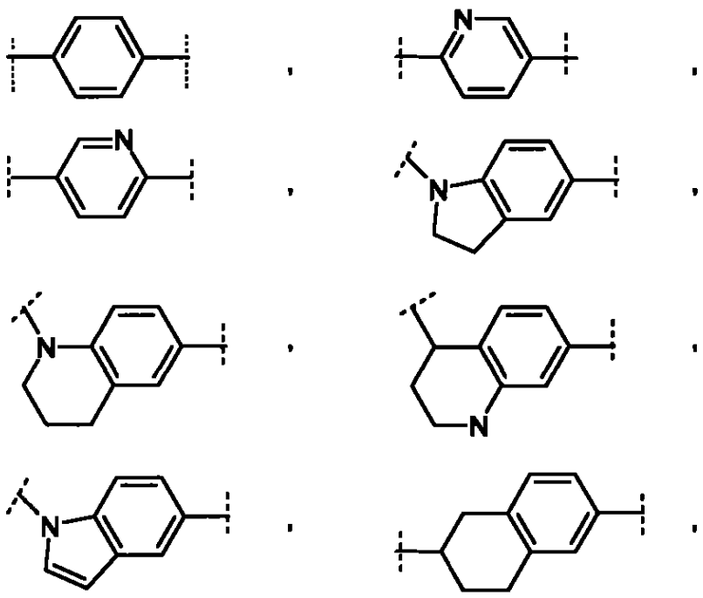
Id

360

en donde R^1, R^2, X, Y, Z, R^3, R^8, A, B y b tienen los significados indicados en lo que antecede y en lo que sigue, en especial los significados indicados como preferidos, significando R^8, preferentemente, H ó metilo.

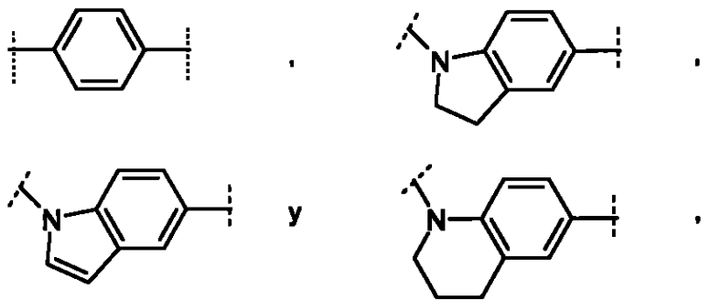
El grupo Y tiene preferentemente un significado que está seleccionado del grupo de los grupos cíclicos bivalentes fenilo, piridinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo o tetrahidroisoquinolinilo, pudiendo los grupos cíclicos antes mencionados estar sustituidos una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro, y/o en uno o varios átomos de N con R^{21}. En este caso R^1 puede estar unido a Y y/o X a Y tal como se ha indicado antes.

Es especialmente preferido un significado para el grupo Y seleccionado del grupo de los grupos cíclicos bivalentes



Y tiene, en especial, uno de los siguientes significados

361



pudiendo los grupos cíclicos antes indicados estar sustituidos una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro, y/o uno o varios grupos NH con R^{21}.

Preferentemente, el grupo Y no está sustituido, o bien está sustituido una o dos veces.

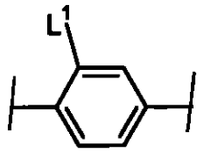
Los sustituyentes R^{20} para el grupo Y especialmente preferidos están seleccionados del grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo C_{2-4}, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, 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-(alquilo C_{1-4}).

Los sustituyentes R^{20} para el grupo Y muy especialmente preferidos están seleccionados del grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de un anillo de fenilo, también nitro.

Si Y es un grupo fenilo o piridinilo, y especialmente en caso de que el grupo W signifique -CH=CH- ó $-CH_2-CH_2-$ eventualmente sustituidos, el grupo fenilo o piridinilo está sustituido al menos una vez.

De manera muy especialmente preferida, el grupo Y significa fenileno sustituido,

362

de fórmula parcial  , en donde L^1 tiene uno de los significados

antes indicados para R^{20}, preferentemente F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OCH_3, OCF_3, CN ó NO_2, o bien significa H.

El grupo Y tiene preferentemente el significado de fenileno monosustituido de acuerdo con la fórmula parcial anterior, si el puente W tiene el significado de -CH=CH-

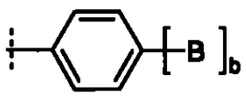
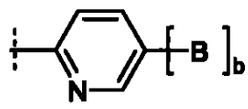
Un significado preferido para el grupo A es arilo o heteroarilo.

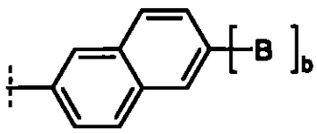
Preferentemente, el grupo A está seleccionado del grupo de los grupos cíclicos bivalentes fenilo, piridinilo o naftilo, que pueden estar sustituidos una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro.

Preferentemente, si b tiene el valor 0, el grupo A está sustituido una, dos o tres veces.

Preferentemente, si b tiene el valor 1, el grupo A no está sustituido o bien está sustituido una o dos veces.

De manera muy especialmente preferida, A es uno de los grupos que se indican a continuación

 ,  ,

 ,

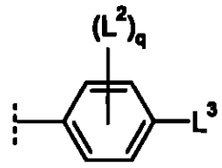
363

pudiendo estar sustituidos los grupos señalados, de la manera que antes se ha indicado, una o varias veces con R^{20}. Los significados indicados para el grupo A, fenilo y piridilo son preferidos en el caso de que b tenga el valor 1.

Los sustituyentes R^{20} para el grupo A especialmente preferidos están seleccionados del grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, ciano, 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, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, 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, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, di-(alquil C_{1-4})--amino-carbonilo, -CH=N-OH y -CH=N-O-(alquilo C_{1-4}).

Los sustituyentes R^{20} para el grupo A muy especialmente preferidos están seleccionados del grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilamino, (alquil C_{1-4})--amino, di-(alquil C_{1-4})-amino.

En caso de que b tenga el valor 0, un significado especialmente preferido para el grupo A es fenilo sustituido, de fórmula parcial



en donde

L^2 tiene uno de los significados indicados para R^{20} o bien significa H, preferentemente F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, OCH_3, OCF_3, CN ó NO_2,

L^3 tiene uno de los significados indicados para R^{20} o bien significa H, preferentemente F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CN, NO_2, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, (cicloalquil C_{3-7})-O-, (cicloalquil C_{3-7})-(alcoxi C_{1-3}), -COO-(alquilo C_{1-4}) ó -COOH,

q tiene el valor de 0, 1 ó 2.

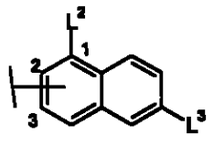
364

con la salvedad de que el grupo fenilo y el grupo naftilo pueden estar sustituidos con nitro sólo una vez, como máximo.

De manera especialmente preferida, A es fenilo sustituido de acuerdo con la fórmula parcial anterior, en la cual q vale 1 ó 2 y/o al menos un sustituyente L^2 se encuentra en posición meta con respecto al sustituyente L^3.

El grupo A tiene preferentemente el significado de fenilo sustituido de acuerdo con la fórmula parcial anterior, teniendo q el valor de 1 ó 2, si el puente W tiene el significado de -CH=CH-, el grupo Y significa fenilo, y b tiene el valor 0.

Además, una fórmula parcial especialmente preferida para A es



, en especial en caso de que b tenga el valor 0, efectuándose la unión al grupo W a través del átomo de C con el número de posición 2 ó 3.

En caso de que b tenga el valor de 1, un significado preferido para el grupo B es arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos como se ha indicado.

Los significados preferidos para el grupo B están seleccionados del grupo compuesto por fenilo, piridilo, tienilo y furanilo. De manera especialmente preferida, el grupo B significa fenilo. En los significados indicados, el grupo B puede estar sustituido una o varias veces con R^{20}, y un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro. Preferentemente, el grupo B está sustituido una, dos o tres veces, en especial una o dos veces. En caso de una única sustitución, el sustituyente se encuentra preferentemente en posición *para* con respecto al grupo A.

Los sustituyentes R^{20} para el grupo B especialmente preferidos están seleccionados del grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4}, hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo C_{2-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-4})-carbonilamino,

365

amino, (alquil C_{1-4})-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-amino-carbonilo y di-(alquil C_{1-4})-amino-carbonilo.

Los sustituyentes R^{20} para el grupo B muy especialmente preferidos están seleccionados del grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, ciano, CF_3, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y trifluorometoxi.

El grupo B tiene preferentemente el significado de un anillo de fenilo sustituido al menos una vez, si el puente W tiene el significado de -CH=CH-, el grupo Y significa fenilo, y b tiene el valor 1.

R^4 tiene uno de los significados indicados para R^{17}, preferentemente uno de los indicados para R^{16}.

H, alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{3-6} son significados especialmente preferidos del sustituyente R^4: Si R^4 está unido a Y con formación de un sistema anular heterocíclico, alquilo C_{2-6} y alquenilo C_{2-6} son significados especialmente preferidos para R^4.

Los radicales R^{6a}, R^{6b} significan H, alquilo C_{1-4} ó CF_3, preferentemente H o metilo, en especial H.

Los radicales R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} significan H, F, alquilo C_{1-4} ó CF_3, preferentemente H ó metilo, en especial H.

El radical R^8 significa preferentemente H o metilo.

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 $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$.

Preferentemente, el sustituyente R^{20} no tiene ninguno de los siguientes elementos estructurales:

a) -CO-arilo ó -CO-heteroarilo, en especial -CO-fenilo, pudiendo heteroarilo, arilo y fenilo estar sustituidos,

b) -C(=NH)-NH-, pudiendo estar sustituidos los átomos de H, y/o

c) -NH-CO-NH-, pudiendo estar sustituidos los átomos de H.

366

Halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-4} son significados preferidos para el grupo R^{20}. De manera especialmente preferida, R^{20} significa F, Cl, Br, I, OH, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi ó isopropoxi.

Alquilo C_{1-4}, (alquil C_{1-4})-carbonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-$(alquilo C_{1-3}), $-SO_2-N$(alquilo C_{1-3})$_2$ y (cicloalquilen C_{3-6})-imino-sulfonilo son significados preferidos para el grupo R^{21}.

Cy significa preferentemente un grupo cicloalquilo C_{3-7}, en especial un grupo cicloalquilo C_{5-7}, un grupo cicloalquenilo C_{5-7}, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, arilo o heteroarilo, representando arilo o heteroarilo, preferentemente, un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado, y pudiendo estar sustituidos los grupos cíclicos antes mencionados una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y sólo una vez, con nitro, y/o uno o varios grupos NH con R^{21}.

Se prefieren aquellos compuestos de acuerdo con la invención en los cuales uno o varios de los grupos, radicales, sustituyentes y/o índices tienen uno de los significados que han sido indicados antes como preferidos.

En especial, se prefieren aquellos compuestos de acuerdo con la invención en los cuales

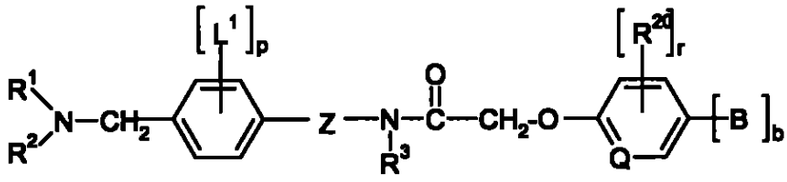
Y significa fenilo, 1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo ó 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo de acuerdo con el significado antes descrito como preferido, en especial fenilo sustituido con L^1 de acuerdo con la fórmula parcial antes indicada, y/o

A significa fenilo sustituido con L^2 y L^3 de acuerdo con la fórmula parcial antes indicada.

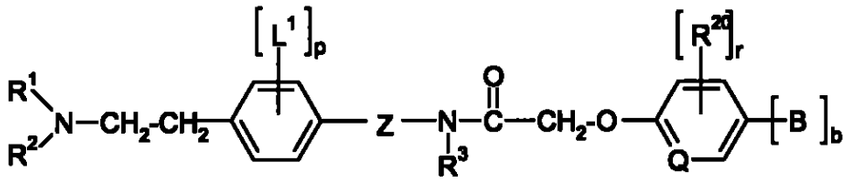
Se prefieren muy especialmente aquellos compuestos de acuerdo con la invención en los cuales A, X, Y, Z, R^1, R^2, R^3 y W, de manera independiente entre sí, tienen uno o varios de los significados preferidos mencionados.

367

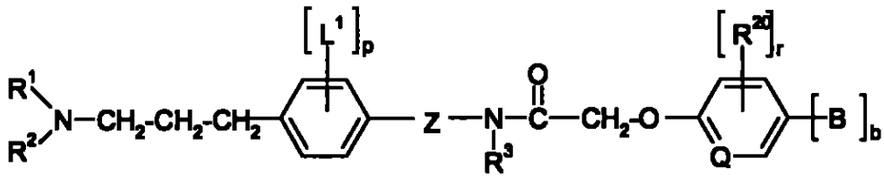
Mediante las fórmulas siguientes se pueden describir grupos preferidos de compuestos de acuerdo con esta invención



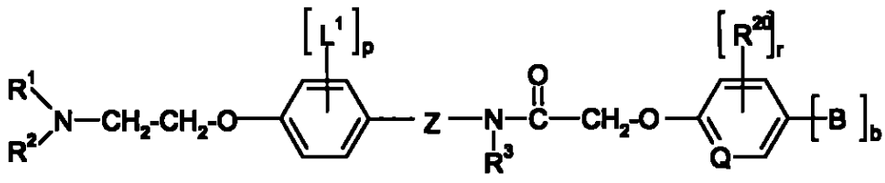
Ia.1



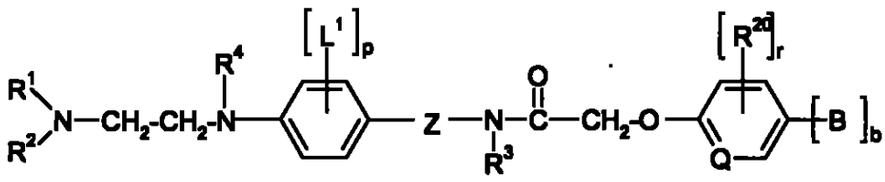
Ia.2



Ia.3

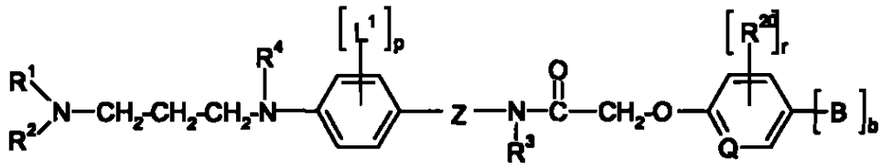


Ia.4

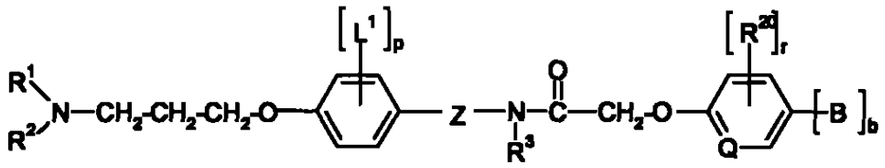


Ia.5

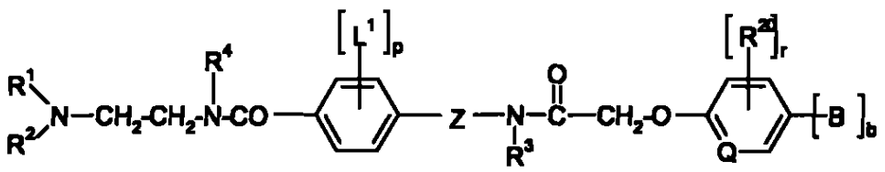
368



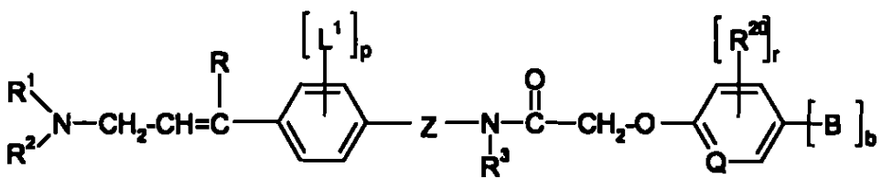
Ia.6



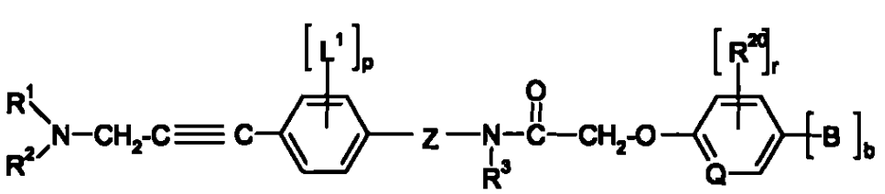
Ia.7



Ia.8

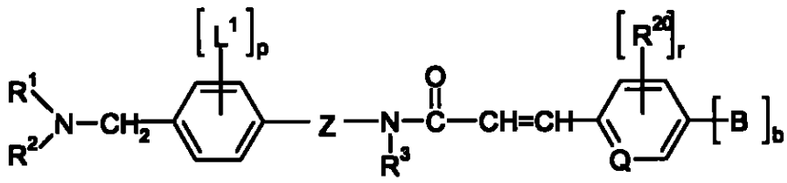


Ia.9

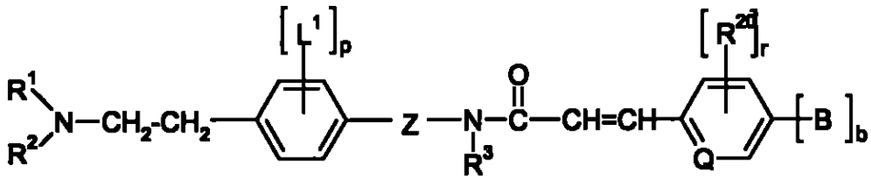


Ia.10

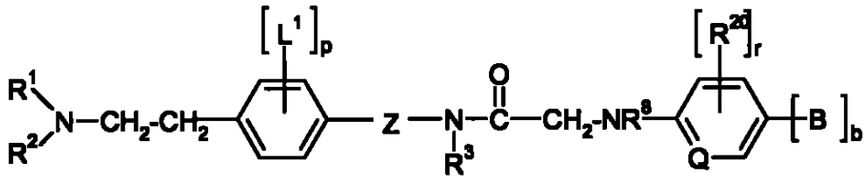
369



Ia.11



Ia.12



Ia.13

en las cuales R^1, R^2, Z, R^3, R^4, R^8, R^{20}, B y b tienen los significados antes indicados, y

Z significa preferentemente un enlace sencillo ó $-CH_2-CH_2-$,

R^3 significa preferentemente H ó metilo,

R^4 significa preferentemente H, alquilo C_{1-6} ó alquenilo C_{2-6}, pudiendo estar unido R^4 a Y con formación de un sistema anular heterocíclico, de manera especialmente preferente con formación de un grupo indol, dihidroindol, dihidroquinoleína o tetrahidroquinoleína,

Q significa CH ó N, pudiendo CH estar sustituido con R^{20},

B significa preferentemente arilo o heteroarilo, de manera especialmente preferida fenilo, piridilo, furanilo o tienilo, pudiendo estar B sustituido una o varias veces con R^{20},

L^1 significa preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, trifluorometilo, trifluorometoxi o nitro,

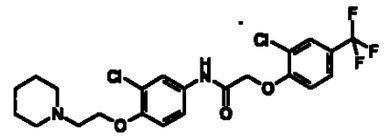
p tiene el valor de 0 ó 1,

R^{20} significa preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, -CHO, hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, trifluorometilo, trifluorometoxy, alquinilo C_{2-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, 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, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, di-(alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, -CH=N-OH y -CH=N-O-(alquilo C_{1-4}),

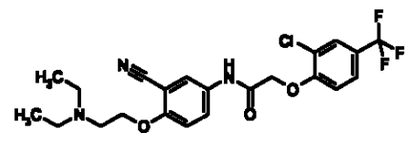
r vale 1, 2 ó 3 y en el caso de que b valga 1, también 0, y

no estando comprendidos los compuestos según las salvedades (M1), (M2) y (M3).

Se prefieren especialmente los siguientes compuestos particulares:

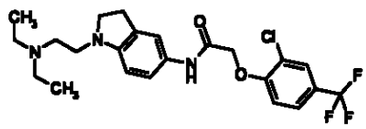
(1) 

N-[3-Cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

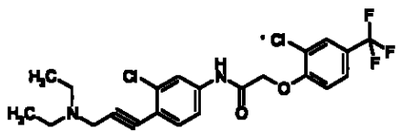
(2) 

2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[3-ciano-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenil]-acetamida

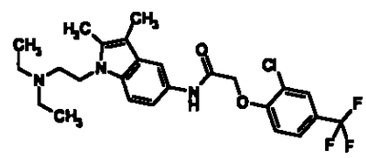
371

(3) 

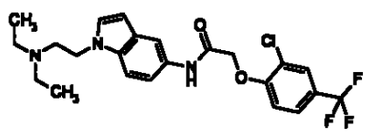
2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[1-(2-dietilamino-etil)-2,3-dihidro--1H-indol-5-il]-acetamida

(4) 

N-[3-Cloro-4-(3-dietilamino-prop-1-inil)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

(5) 

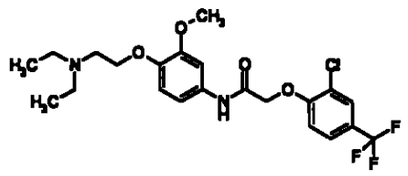
2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[1-(2-dietilamino-etil)-2,3-dimetil--1H-indol-5-il]-acetamida

(6) 

2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-indol-5-il]--acetamida

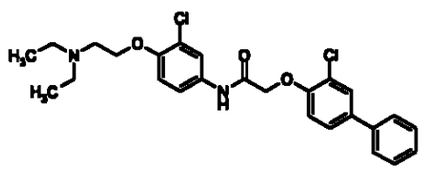
372

(7)



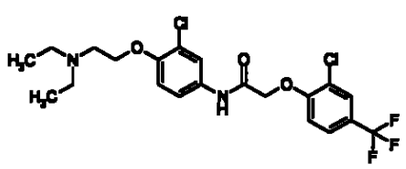
2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi--fenil]-acetamida

(8)



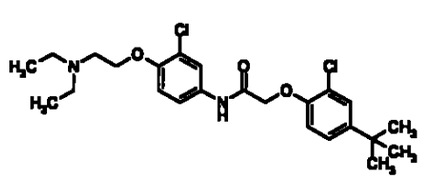
2-(3-Cloro-bifenil-4-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida

(9)



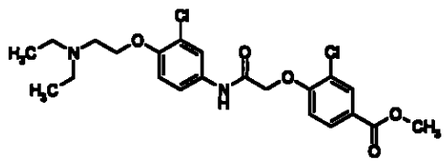
N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

(10)

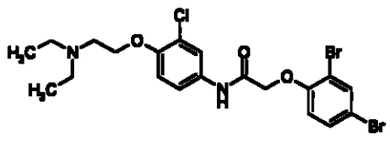


2-(4-*t*-Butil-2-cloro-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida

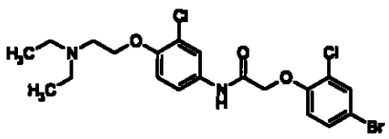
373

(11) 

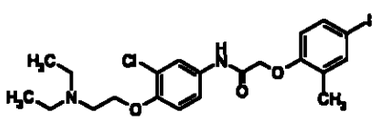
Ester metílico de ácido 3-cloro-4-[[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilcarbamoil]-metoxi]-benzoico

(12) 

N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2,4-dibromo-fenoxi)--acetamida

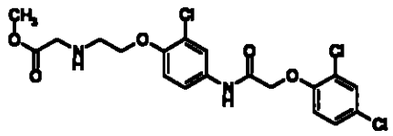
(13) 

2-(4-Bromo-2-cloro-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida

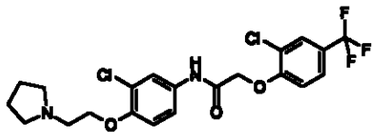
(14) 

N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(4-yodo-2-metil-fenoxi)--acetamida

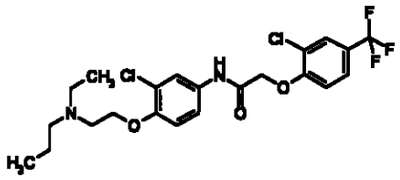
374

(15) 

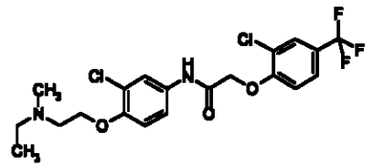
Ester metílico de ácido (2-{2-cloro-4-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)-
-acetilamino]-fenoxi}-etilamino)-acético

(16) 

N-[3-Cloro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-
-fenoxi)-acetamida

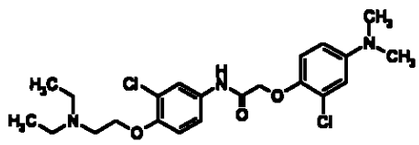
(17) 

N-{3-Cloro-4-[2-(etil-propil-amino)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-
-fenoxi)-acetamida

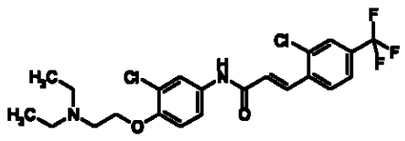
(18) 

N-{3-Cloro-4-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-
-fenoxi)-acetamida

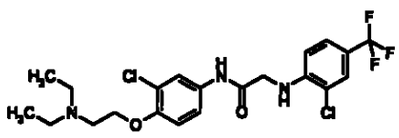
375

(19) 

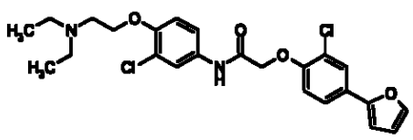
N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-dimetilamino--fenoxi)-acetamida

(20) 

(E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil--fenil)-acrilamida

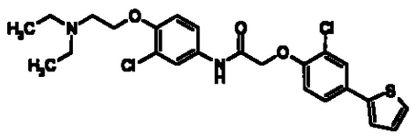
(21) 

N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenilamino)-acetamida

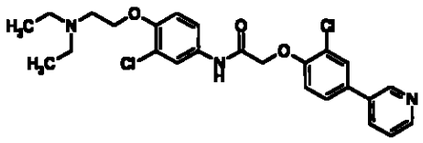
(22) 

N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-furan-2-il-fenoxi)--acetamida

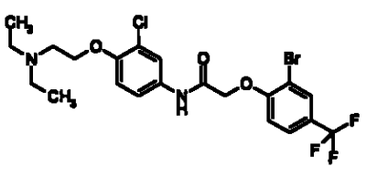
376

(23) 

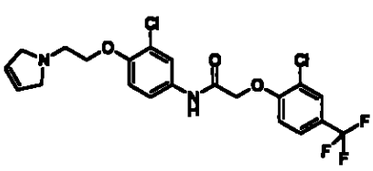
N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-tiofen-2-il-fenoxi)--acetamida

(24) 

N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-piridin-3-il-fenoxi)--acetamida

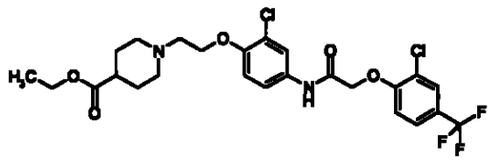
(25) 

2-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenil]-acetamida

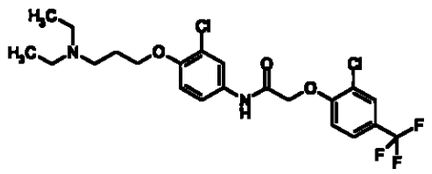
(26) 

N-[3-Cloro-4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-fenil]-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

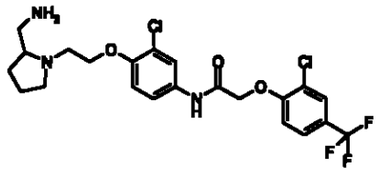
377

(27) 

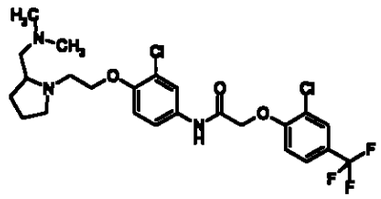
Ester etílico de ácido 1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetilamino]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-carboxílico

(28) 

N-[3-Cloro-4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

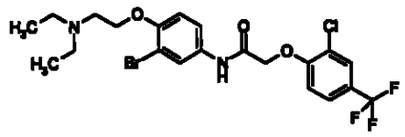
(29) 

N-{4-[2-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-cloro-fenil}-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

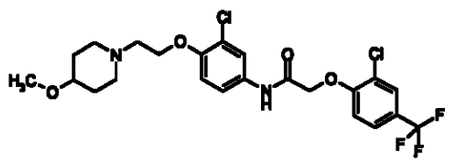
(30) 

N-{3-Cloro-4-[2-(2-dimetilaminometil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(2--cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

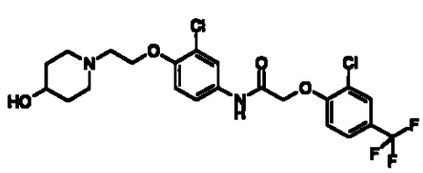
378

(31) 

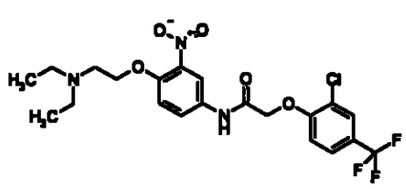
N-[3-Bromo-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

(32) 

N-[3-Cloro-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

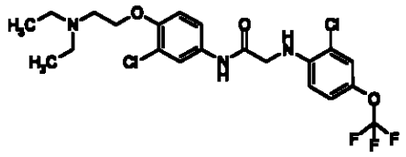
(33) 

N-[3-Cloro-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

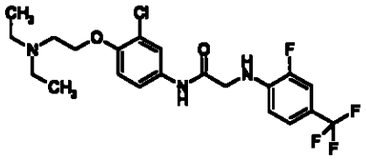
(34) 

2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro--fenil]-acetamida

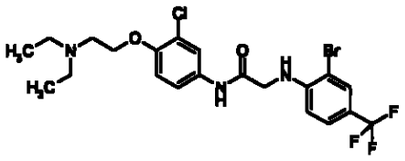
379

(35) 

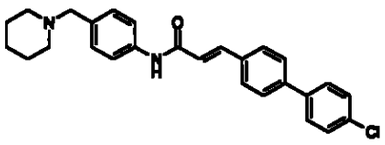
N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi--fenilamino)-acetamida

(36) 

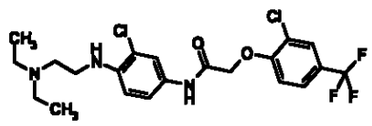
N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-fluoro-4-trifluorometil--fenilamino)-acetamida

(37) 

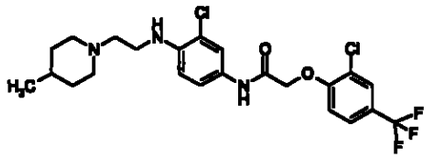
2-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenilamino)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino--etoxi)-fenil]-acetamida

(38) 

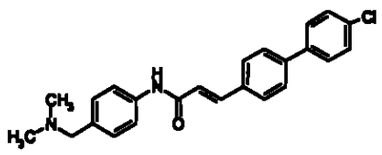
(E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida

(39) 

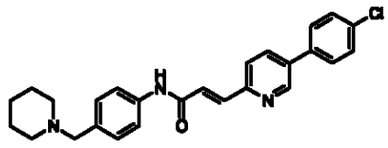
N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

(40) 

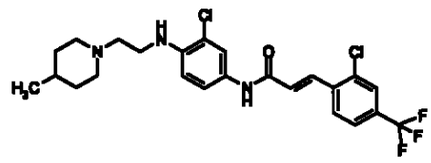
N-{3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamino]-fenil}-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(41) 

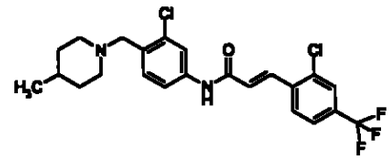
(E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-dimetilaminometil-fenil)-acrilamida

(42) 

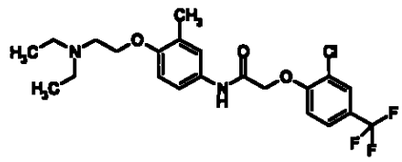
(E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)--acrilamida

(43) 

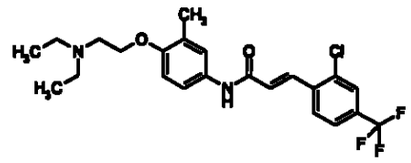
(E)-N-[3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamino]-fenil]-3-(2-cloro-4--trifluorometil-fenil)-acrilamida

(44) 

(E)-N-[3-Cloro-4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-cloro-4--trifluorometil-fenil)-acrilamida

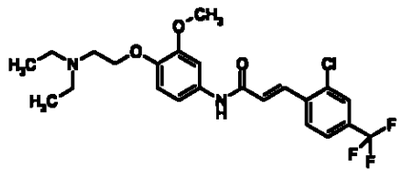
(45) 

2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metil--fenil]-acetamida

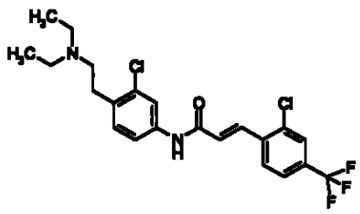
(46) 

(E)-3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metil--fenil]-acrilamida

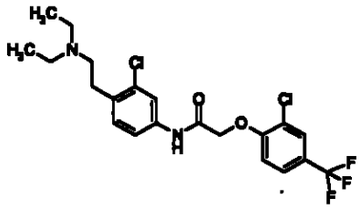
382

(47) 

(E)-3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi--fenil]-acrilamida

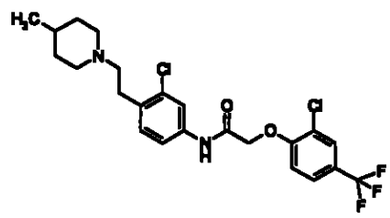
(48) 

(E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil--fenil)-acrilamida

(49) 

N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

383

(50) 

N-[3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

incluyendo sus sales.

A continuación se definen con más detalle términos utilizados antes y en lo que sigue para describir los compuestos de acuerdo con la invención.

La denominación halógeno se refiere a un átomo seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br e I, en especial F, Cl y Br.

La denominación alquilo C_{1-n}, donde n tiene un valor de 3 a 8, significa un grupo hidrocarbonado saturado, ramificado o sin ramificar, con 1 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos comprenden metilo, etilo n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, *t*-pentilo, n-hexilo, iso--hexilo, etc.

La denominación alquileno C_{1-n}, donde n tiene un valor de 1 a 8, significa un puente hidrocarbonado saturado, ramificado o sin ramificar, con 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 formas de imagen especular correspondientes.

El término alquenilo C_{2-n}, donde n tiene un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarbonado, ramificado o sin ramificar, 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,

384

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 tiene un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarbonado, ramificado o sin ramificar, 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} está definido como antes. Los ejemplos de tales grupos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, neo-pentoxi, *t*-pentoxi, n-hexoxi, iso-hexoxi, etc.

El término (alquil C_{1-n})-tio designa un grupo (alquil C_{1-n})-S-, donde alquilo C_{1-n} está definido como antes. Los ejemplos de tales grupos comprenden metiltio, etiltio, *n*-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, iso-butiltio, *s*-butiltio, *t*-butiltio, *n*-pentiltio, iso-pentiltio, neo-pentiltio, *t*-pentiltio, n-hexiltio, iso-hexiltio, etc.

El término (alquil C_{1-n})-carbonilo designa un grupo (alquil C_{1-n})-C(=O)-, donde alquilo C_{1-n} está definido como antes. Los ejemplos de tales grupos comprenden metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo, *s*-butilcarbonilo, *t*-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, iso-pentilcarbonilo, neo-pentilcarbonilo, *t*-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, iso-hexilcarbonilo, etc.

El término cicloalquilo C_{3-n} designa un grupo monocarbocíclico, bicarbocíclico, tricarbocíclico o espirocarbocíclico, saturado y 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, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc.

El término cicloalquenilo C_{5-n} designa un grupo monocarbocíclico, bicarbocíclico, tricarbocíclico o espirocarbocíclico con una insaturación y con 5 a n átomos de C. Los ejemplos de tales grupos comprenden ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, etc.

El término (cicloalquil C_{3-n})-carbonilo designa un grupo (cicloalquil C_{3-n})-C(=O)-, en donde cicloalquilo C_{3-n} está definido como antes.

El término arilo designa un sistema anular carbocíclico aromático, tal como por ejemplo fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, bifenilenilo, etc. Un significado especialmente preferido de "arilo" es fenilo.

El término (cicloalquilen C_{3-7})-imino designa un anillo de 4 a 7 eslabones que tiene 3 a 7 unidades de metileno y un grupo imino, efectuándose la unión al resto de la molécula a través del grupo imino.

El término (cicloalquilen C_{3-7})-imino-carbonilo designa un anillo de (cicloalquilen C_{3-7})-imino antes definido, que está unido a través del grupo imino con un grupo carbonilo.

El término heteroarilo utilizado en esta solicitud designa un sistema anular heterocíclico aromático, que además de al menos un átomo de C comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y/o S. Son ejemplos de tales grupos 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, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, etc. El término heteroarilo comprende también los representantes parcialmente hidrogenados de sistemas anulares heterocíclicos aromáticos, en especial los sistemas anulares antes enumerados. Son ejemplos de estos sistemas anulares parcialmente hidrogenados 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo, etc. De manera especialmente preferida, heteroarilo significa un sistema anular heteroaromático mono- o bicíclico.

Los términos tales como aril-(alquilo C_{1-n}), heteroaril-(alquilo C_{1-n}), etc. designan alquilo C_{1-n}, tal como ha sido definido antes, que está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo.

Muchos de los términos antes indicados pueden ser utilizados varias veces en la definición de una fórmula o grupo, y poseen en cada caso, de manera independiente entre sí, uno de los significados indicados.

El término "insaturado", por ejemplo en "grupo carbocíclico insaturado" o en "grupo heterocíclico insaturado", tal como se utiliza, en particular, en la definición del grupo Cy, comprende además de los grupos con una o con varias insaturaciones, también los grupos completamente insaturados correspondientes, pero en especial grupos con una o con dos insaturaciones.

La expresión "eventualmente sustituido" utilizada en esta solicitud significa que el grupo así caracterizado, o bien no está sustituido, o bien está sustituido una o varias veces con los sustituyentes que se indican. En caso de que el grupo en cuestión esté sustituido varias veces, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El átomo de H de un grupo carboxi presente o un átomo de H unido a un átomo de N (grupo imino o amino) puede haber sido reemplazado en cada caso por un radical eliminable en *vivo*. Se entiende por radical eliminable en *vivo*, por ejemplo, un grupo hidroxi, un grupo acilo tal como el grupo benzoílo o el grupo piridinoílo, o un grupo alcanoílo C_{1-16} tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo o hexanoílo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo (alcoxi C_{1-16})-carbonilo tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-(alcoxi C_{1-8})-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxicarbonilo, un grupo (alquil C_{1-8})-sulfonil-(alcoxi C_{2-4})-carbonilo, (alcoxi C_{1-3})-(alcoxi C_{2-4})-(alcoxi C_{2-4})-carbonilo ó R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO, en el cual

R_e representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{5-7}, fenilo o fenil-(alquilo C_{1-3}),

R_f representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7} ó fenilo, y

R_g representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} ó R_eCO-O-(R_fCR_g)-O, en el cual R_e hasta R_g están definidos tal como se ha

387

mencionado antes,

entrando en consideración para un grupo amino, de manera adicional, el grupo ftalimido, y pudiendo ser empleados así mismo los grupos éster antes mencionados como grupo transformable *in vivo* a un grupo carboxi.

Los radicales y sustituyentes antes descritos pueden estar sustituidos con flúor una o varias veces, de la manera que se ha descrito. Son radicales alquilo fluorados preferidos fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. Son radicales alcoxi fluorados preferidos fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi. Son grupos alquilsulfinilo y alquilsulfonilo fluorados preferidos trifluorometilsulfinilo y trifluorometilsulfonilo.

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos tales como, por ejemplo, funciones amino. Los compuestos de fórmula general I pueden presentarse, por tanto, como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (tales como por ejemplo ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o como sales con bases farmacéuticamente utilizables tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidróxidos de zinc o de amonio, o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, y otras.

Se pueden obtener los compuestos de acuerdo con la invención utilizando procedimientos de síntesis en principio conocidos. Preferentemente, se obtienen los compuestos de manera análoga a los procedimientos de preparación que se explican a continuación con más detalle, y que constituyen asimismo un objeto de esta invención. Las abreviaturas empleadas en lo que sigue están definidas en la introducción a la parte experimental, o bien son en sí habituales para un técnico. El término alquilo empleado en los esquemas de reacción A, B y C significa alquilo C_{1-4}, en tanto no se indique otra cosa.

Si las sustancias de partida o productos intermedios que se indican a continuación contienen radicales R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, A ó B con funciones amina, éstas se emplean preferentemente en forma protegida, por ejemplo con un grupo protector Boc, Fmoc ó Cbz, y son liberadas al final de las reacciones por métodos habituales.

386

De acuerdo con el esquema general de reacciones A se hace reaccionar un éster alquílico de ácido halogenoacético (A-1), preferentemente éster etílico de ácido bromoacético eventualmente sustituido, con un compuesto de hidroxi (A-2), por ejemplo un fenol, en una proporción molar de 1:1 hasta 2:1, en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas, en especial, aminas terciarias tales como trietilamina o base de Hünig, así como carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato potásico. Las reacciones son llevadas a cabo en un disolvente adecuado, empleándose preferentemente DMF. La reacción tiene lugar en un plazo de tiempo de 4 a 24 horas, en un intervalo de temperaturas desde la ambiente hasta 120 °C, preferentemente a 60 °C hasta 100 °C.

Tras ser purificados, los ésteres alquílicos de ácido ariloxi-acético (A-3) así obtenidos son hidrolizados para proporcionar los correspondientes ácidos ariloxi--acéticos (A-4). La reacción se lleva a cabo preferentemente en mezclas etanol-agua, en presencia de un exceso de hidróxido alcalino, por ejemplo 2-5 equivalentes de hidróxido sódico. La reacción tiene lugar en un plazo de tiempo de 1 a 4 horas, en un intervalo de temperaturas desde la ambiente hasta 80 °C.

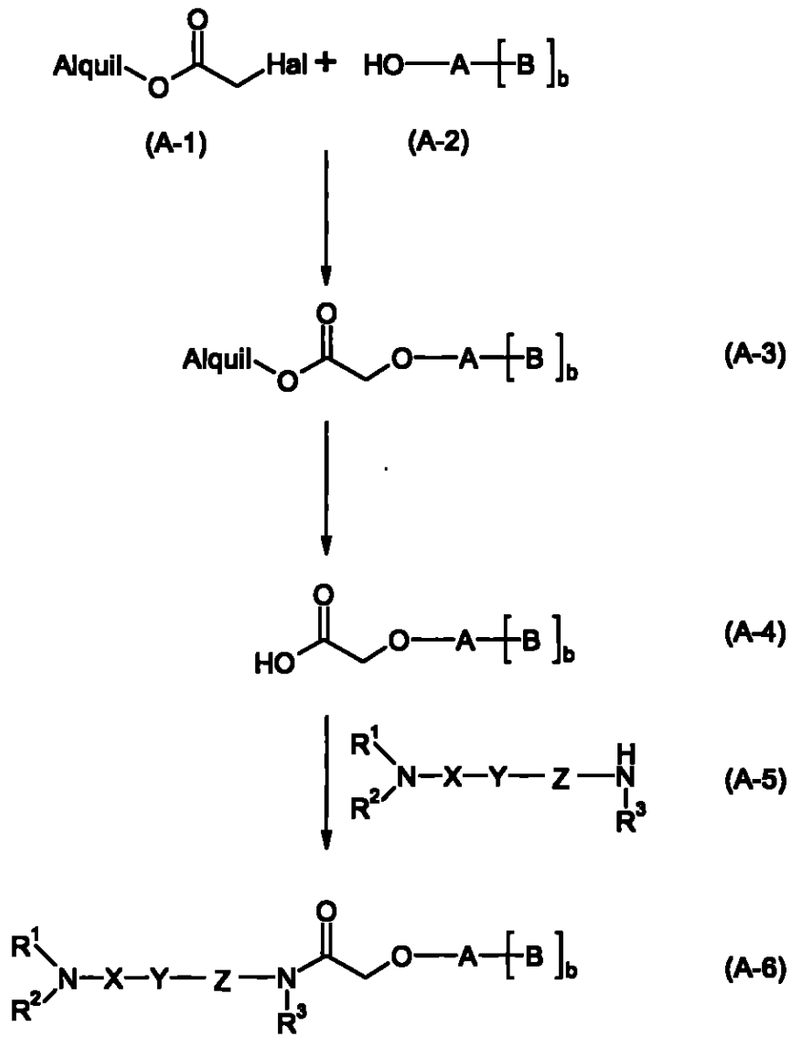
Tras su purificación, se hacen copular los ácidos ariloxi-acéticos (A-4) con una anilina (A-5) para proporcionar la amida (A-6). La activación del ácido acético necesaria para ello se efectúa preferentemente a través de un anhídrido mixto o bien con ayuda de reactivos copulantes. El anhídrido mixto del ácido ariloxi-acético (A-4) respectivo es preparado preferentemente mediante reacción del ácido acético con un exceso de cloroformiato de alquilo, preferentemente cloroformiato de isopropilo, en una proporción molar de 1:1 hasta 1:1.2. Se emplean preferentemente como bases aminas terciarias, por ejemplo N-metilmorfolina, que son utilizadas en proporción equimolar al cloroformiato de alquilo respectivo. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como THF, a temperaturas entre -10 °C y -5 °C, y tiene lugar en un plazo de tiempo de 10 a 30 minutos.

El anhídrido mixto así obtenido es hecho reaccionar, preferentemente sin purificación adicional, con un compuesto de amina (A-5), por ejemplo una anilina. Se emplea la anilina en exceso con respecto al ácido acético (A-4) respectivo, preferentemente 5-10 % en moles. La reacción tiene lugar, por ejemplo, a temperatura ambiente y en un plazo de tiempo de 1 a 4 horas. Otra reacción preferida proporciona la amida (A-6) mediante copulación de la anilina (A-5) con el ácido ariloxi-acético (A-4)

389

correspondiente, con ayuda de reactivos copulantes peptídicos, en un disolvente adecuado y empleando una base adecuada. Preferentemente se emplean el ácido ariloxi-acético (A-4) y una anilina (A-5) en una proporción molar de 1,5:1 hasta 1:1,5. Por ejemplo, se emplea como reactivo copulante peptídico TBTU, siendo utilizado éste en proporción equimolar o bien en exceso, preferentemente en una proporción desde la equimolar hasta un exceso del 50% en moles. De manera alternativa, también se puede llevar a cabo la reacción en presencia de una cantidad de HOBt equimolar a la de TBTU. Son disolventes preferidos THF y DMF, en un intervalo de temperaturas desde la ambiente hasta 60°C, preferentemente desde la ambiente hasta 40°C. Se emplean como bases, preferentemente, aminas terciarias tales como trietilamina o base de Hünig.

Esquema de reacciones A: (W con el significado de $-CH_2-O-$)



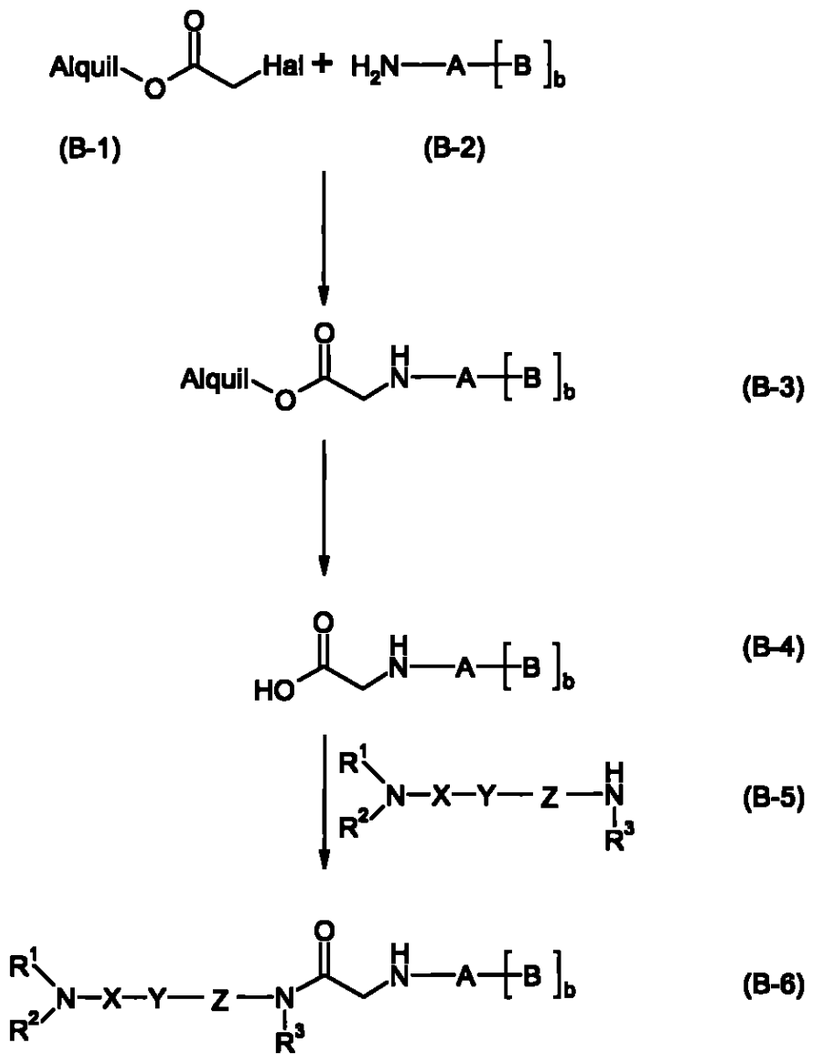
De acuerdo con el esquema general de reacción B se hace reaccionar un éster alquílico de ácido halogenoacético (B-1), preferentemente bromoacetato de etilo, con un compuesto de amina (B-2), por ejemplo una anilina, en exceso, preferentemente en una proporción molar de 1:1 hasta 1,2:1, en un disolvente adecuado y en presencia de una base adecuada. Son bases adecuadas, en especial, aminas terciarias tales como base de Hünig. Se prefieren como disolventes base de Hünig, DMF o mezclas de las mismas. La reacción tiene lugar en un plazo de tiempo de 4 a 48 horas, en un intervalo

391

de temperatura de 90 °C a 130 °C. La reacción ulterior del éster etílico de ácido arilaminoacético (B-3) se efectúa de manera análoga al esquema general de reacción A, mediante hidrólisis para proporcionar el ácido arilamino-acético (B-4). La amida (B-6) es preparada preferentemente a partir del ácido acético (B-4) y la anilina (B-5), utilizando TBTU y una base adecuada, en un disolvente apropiado. Se emplean preferentemente el ácido ariloxi-acético (B-4) y la anilina (B-5) en una proporción molar de 1,5:1 hasta 1:1,5. Como reactivo copulante peptídico se emplea, por ejemplo, TBTU, siendo utilizado éste en proporción equimolar o en exceso, preferentemente en proporción desde equimolar hasta en un exceso de 50% en moles. Un disolvente preferido es DMF, en un intervalo de temperatura desde la ambiente hasta 80 °C, preferentemente desde la ambiente hasta 40 °C. Se emplean preferentemente como bases aminas terciarias tales como base de Hünig.

392

Esquema de reacciones B: (W con el significado de $-CH_2-NR^8-$, en el Ejemplo R^8 = H)



De acuerdo con el esquema de reacciones C se prepara un éster de ácido acrílico (C-3), por ejemplo un éster etílico de ácido fenilacrílico eventualmente sustituido, mediante reacción, catalizada por paladio, de un éster de ácido acrílico (C-1) y un (hetero)halogenuro de arilo (C-2). Se emplean preferentemente en la reacción (hetero)bromuros de arilo y (hetero)yoduros de arilo (C-2) en exceso con respecto al ácido acrílico, preferentemente en una proporción molar de 1:1 hasta 1:1,5.

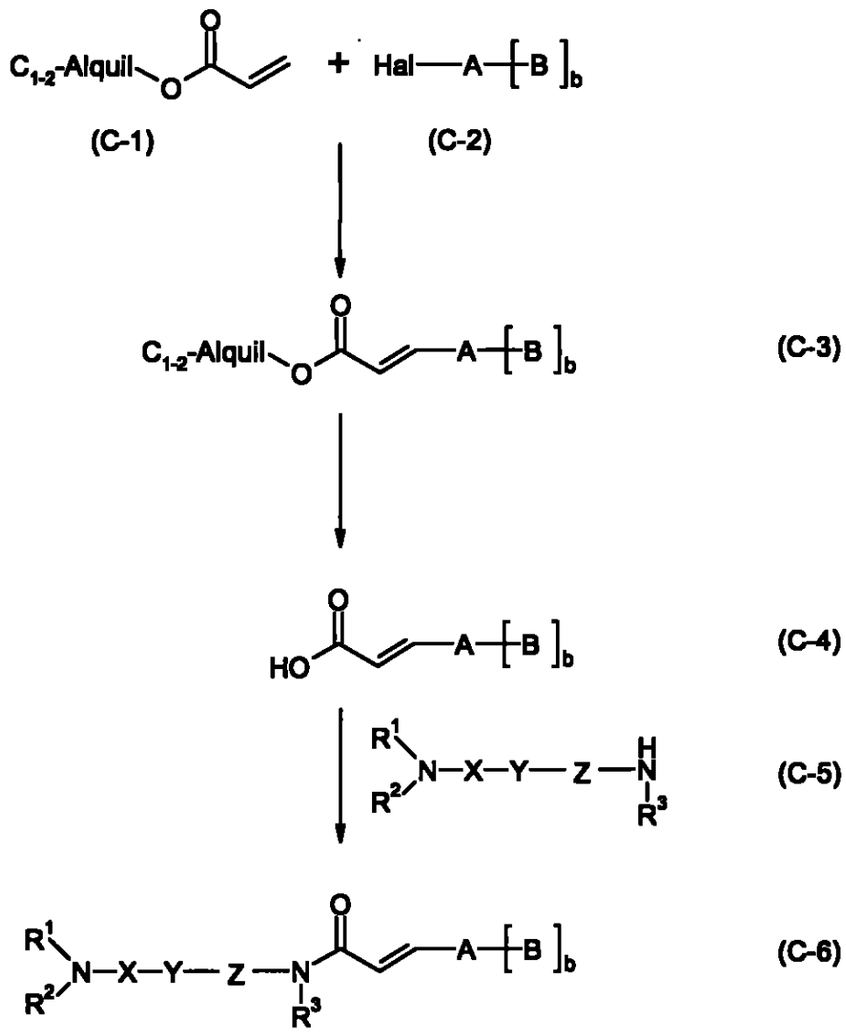
Se puede emplear como disolvente, por ejemplo, acetonitrilo a 80°C. Como catalizador de paladio se emplea preferentemente acetato de paladio(II) (1% en moles) en combinación con tri-o-tolilfosfina (de 3 a 4% en moles). Son bases adecuadas aminas terciarias tales como trietilamina.

Tras la purificación, se hidroliza el éster de ácido acrílico (C-3) para proporcionar el ácido acrílico correspondiente (C-4). La reacción es llevada a cabo preferentemente en mezclas etanol-agua, en presencia de hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio (200-300% en moles). La reacción tiene lugar en un plazo de tiempo de 1 a 4 horas a temperatura ambiente.

Tras la purificación, el compuesto de ácido acrílico (C-4) es copulado con un compuesto de amina (C-5), por ejemplo una anilina, para proporcionar la acrilamida (C-6). La activación del ácido acrílico (C-4) necesaria para ello se realiza de manera análoga al Esquema general de reacción A, preferentemente a través de un anhídrido mixto o con ayuda de reactivos copulantes tales como TBTU ó TBTU en combinación con HOBt.

394

Esquema de reacciones C: (W con el significado de -CH=CH-)



Ventajosamente, también se puede llegar a los compuestos de acuerdo con la invención según los procedimientos descritos en los Ejemplos que siguen, pudiéndose combinar para ello éstos con los procedimientos conocidos para el técnico, por ejemplo a partir de la bibliografía.

Los compuestos estereoisómeros de fórmula (I) se pueden separar en principio por métodos usuales. Se consigue la separación de los diastereómeros respectivos en

395

virtud de sus propiedades fisicoquímicas diferentes, por ejemplo mediante cristalización fraccionada en disolventes adecuados, mediante cromatografía de alta presión o cromatografía en columna empleando fases estacionarias quirales o, preferentemente, aquirales.

La separación de los racematos que caen bajo la fórmula general (I) se consigue, por ejemplo, mediante HPLC sobre fases estacionarias quirales adecuadas (por ejemplo Chiral AGP, Chiralpak AD). Los racematos que contienen una función básica o ácida pueden ser separados también por medio de las sales diastereómeras, ópticamente activas que se originan por reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (–)-tartárico, ácido (+)- o (–)-diacetiltartárico, (+)- o (–)-tratrato de monometilo o ácido (+)-canfosulfónico, o bien con 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 se hace reaccionar el racemato de un compuesto de fórmula general (I) con uno de los ácidos o bases ópticamente activos antes indicados, en cantidad equimolar, y en un disolvente, y se separan las sales ópticamente activas, diasterómeras, cristalinas, obtenidas, aprovechando su diferente solubilidad. Esta reacción puede ser llevada a cabo en cualquier tipo de disolvente, en tanto que presente una diferencia suficiente de solubilidad de las sales. Se emplean preferentemente metanol, etanol o mezclas de los mismos, por ejemplo en una relación en volumen 50:50. Después se disuelve en agua cada una de las sales ópticamente activas, se neutraliza cuidadosamente con una base, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, o con un ácido adecuado, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido o con ácido metanosulfónico acuoso, y así se obtiene el correspondiente compuesto libre en forma (+)- o en forma (-).

En cada caso se obtiene también sólo el enantiómero (*R*) o el enantiómero (*S*), o bien una mezcla de dos compuestos diastereómeros ópticamente activos que caen dentro de la fórmula (I), llevando a cabo las síntesis antes descritas con, en cada caso, un componente de reacción adecuado, con la configuración (*R*) o con la configuración (*S*).

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de fórmula (I) pueden ser transformados en sus sales, y en especial para el uso farmacéutico, en sus sales fisiológica y farmacológicamente aceptables. Estas sales se pueden presentar, por un

396

lado, como sales por adición de ácidos fisiológica y farmacológicamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otro lado, en el caso de hidrógeno unido de manera ácida, el compuesto de fórmula (I) puede ser transformado también en sales fisiológica y farmacológicamente aceptables, por reacción con bases inorgánicas, con cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos como contralón. Para obtener las sales por adición de ácidos entran en consideración, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Se pueden emplear, además, mezclas de los ácidos antes mencionados. Para preparar las sales de metal alcalino y de metal alcalinotérreo de los compuestos de fórmula (I) con hidrógeno unido de manera ácida entran en consideración, preferentemente, los hidróxidos e hidruros alcalinos y alcalinotérreos, siendo preferidos los hidróxidos e hidruros de los metales alcalinos, en especial de sodio y de potasio, y siendo especialmente preferidos el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, inclusive sus sales fisiológicamente aceptables, producen un efecto como antagonistas del receptor de MCH, en especial del receptor MCH-1, y manifiestan buena afinidad en estudios de fijación a receptor de MCH. En la siguiente parte experimental se describen los sistemas farmacológicos de ensayo acerca de propiedades antagonistas de MCH .

Como antagonistas del receptor de MCH, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados ventajosamente como sustancias activas farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades causados por la MCH o que se encuentren en otra relación causal con la MCH. En general, los compuestos de acuerdo con la invención presentan escasa toxicidad, buena aptitud para ser absorbidos por vía oral y transitividad intracerebral, en especial facilidad de acceso al cerebro.

Por tanto, los antagonistas de MCH que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención son adecuados, en especial en mamíferos tales como, por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, liebres, perros, gatos, ovejas, caballos, cerdos, vacas, monos, y en el ser humano, para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o

397

enfermedades causados por la MCH o que se encuentran en otra relación causal con la MCH.

Las enfermedades causadas por la MCH o que se encuentran en otra relación causal con la MCH son en especial trastornos metabólicos tales como, por ejemplo, obesidad, y trastornos de la alimentación tales como, por ejemplo, bulimia, inclusive la bulimia nerviosa. La indicación de obesidad comprende sobre todo la obesidad exógena, la obesidad hiperinsulinaria, la obesidad hiperplásmica, la adiposidad hiperfisial, la obesidad hipoplásmica, la obesidad hipotiroidea, la obesidad hipotalámica, la obesidad sintomática, la obesidad infantil, la obesidad del tronco, la obesidad alimentaria, la obesidad hipogonádica, y la obesidad central. Se nombrarán también en este ámbito de indicación la caquexia, anorexia e hiperfagia.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser adecuados, en especial, para disminuir el hambre, moderar el apetito, controlar el comportamiento de alimentación y/o producir una sensación de saciedad.

Pueden ser apropiados, además de para las enfermedades causadas por la MCH o que se encuentran en otra relación causal con la MCH, también para la hiperlipidemia, celulitis, acumulación de grasa, mastocitosis maligna, mastocitosis sistémica, trastornos emocionales, trastornos de la afectividad, depresiones, estados de angustia, trastornos del sueño, trastornos de la reproducción, trastornos sexuales, trastornos de la memoria, epilepsia, formas de la demencia y trastornos hormonales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados como sustancias activas para la profilaxis y/o el tratamiento de otras enfermedades y/o trastornos, en especial los asociados a la obesidad, tales como por ejemplo diabetes, diabetes mellitus, en especial diabetes tipo II, hiperglicemia, en especial hiperglicemia crónica, complicaciones diabéticas, inclusive 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 arterial, artritis y gonitis.

Los antagonistas de MCH y las formulaciones de acuerdo con la invención pueden ser empleados ventajosamente en combinación con una terapia alimentaria tal como, por ejemplo, una terapia alimentaria para la diabetes, y el ejercicio.

398

Otro campo de indicación para el cual son ventajosamente adecuados los compuestos de acuerdo con la invención es la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la micción, tales como por ejemplo incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, ansia de orinar, nicturia, enuresis, siendo o no necesario que la vejiga hiperactiva y el ansia de orinar estén asociados con hiperplasia prostática benigna.

La dosificación necesaria para conseguir un efecto correspondiente asciende convenientemente, en el caso de la administración intravenosa o subcutánea, a 0,001 hasta 30 mg por kg de peso corporal, preferentemente 0,01 a 5 mg por kg de peso corporal, y en el caso de la administración por vía oral, nasal o por inhalación, a 0,01 hasta 50 mg por kg de peso corporal, preferentemente 0,1 a 30 mg por kg de peso corporal, en cada caso de 1 a 3 veces al día.

Para ello se pueden incorporar los compuestos de fórmula general I preparados de acuerdo con la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, tales como las que se describen con detalle más adelante, y junto con uno o varias sustancias excipientes y/o agentes diluyentes inertes usuales, por ejemplo almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas tales como grasa sólida, o mezclas apropiadas de los mismos, en preparaciones galénicas usuales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, obleas, polvos, granulados, soluciones, emulsiones, jarabes, aerosoles para inhalación, pomadas y supositorios.

Además de medicamentos, la invención comprende también composiciones que contienen al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención junto a una o más sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables. Estas composiciones pueden ser también, por ejemplo, alimentos, que pueden ser sólidos o líquidos, en los cuales se haya incorporado el compuesto de acuerdo con la invención.

Para las combinaciones antes mencionadas entran en consideración como otras sustancias activas, en especial, aquellas que, por ejemplo, refuerzan la eficacia terapéutica, en relación con una de las indicaciones mencionadas, de un antagonista de MCH de acuerdo con la invención y/o permiten disminuir la dosificación de un

antagonista de MCH de acuerdo con la invención. Preferentemente son una o varias sustancias activas seleccionadas del grupo compuesto por:

- sustancias activas para el tratamiento de la diabetes,
- sustancias activas para el tratamiento de complicaciones diabéticas,
- sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, preferentemente distintas de antagonistas de MCH,
- sustancias activas para el tratamiento de la hipertensión arterial,
- sustancias activas para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo arterioesclerosis,
- sustancias activas para el tratamiento de la artritis,
- sustancias activas para el tratamiento de estados de angustia,
- sustancias activas para el tratamiento de depresiones.

A continuación se ilustrarán con más detalle las clases de sustancias activas antes mencionadas, por medio de ejemplos.

Son ejemplos de sustancias activas para el tratamiento de la diabetes los sensibilizadores hacia la insulina, aceleradores de la secreción de insulina, biguanidas, insulinas, inhibidores de la α-glucosidasa, agonistas de adreno-receptor β3.

Los sensibilizadores hacia la insulina comprenden pioglitazona y sus sales (preferentemente el hidrocloruro), troglitazona, rosiglitazona y sus sales (preferentemente el maleato), 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, tales como por ejemplo tolbutamida, clorpropamida, tolzamida, acetohexamida, gliclopiramida y sus sales amónicas, glibenclamida, gliclazida, glimepirida. Otros ejemplos de aceleradores de la secreción de insulina son repaglinida, nateglinida, mitiglinida (KAD-1229), JTT-608.

Las biguanidas comprenden metformina, buformina, fenformina.

Las insulinas comprenden insulinas obtenidas de animales, en especial ganado vacuno o cerdos, insulinas humanas semisintéticas, que pueden ser sintetizadas enzimáticamente a partir de insulina obtenida de animales, insulina

humana que se obtiene mediante tecnología genética, por ejemplo a partir de Escherichia coli o de levaduras. Se entiende además como insulina la insulina--zinc (que contiene de 0,45 a 0,9 por ciento de zinc) y protamina-insulina-zinc que se puede obtener a partir de cloruro de zinc, sulfato de protamina e insulina. Se puede obtener insulina, además, a partir de fragmentos de insulina o derivados (por ejemplo INS-1, etc.).

La insulina puede comprender también distintos tipos, por ejemplo en lo que se refiere al tiempo de aparición y la duración del efecto ("tipo de acción ultra-inmediata", "tipo de acción inmediata ", "tipo de dos fases", "tipo intermedio", "tipo de acción prolongada", etc.), que pueden ser elegidos dependiendo del estado patológico de los pacientes.

Los inhibidores de α-glucosidasa comprenden acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato.

Los agonistas de adreno-receptor β3 comprenden AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Otras sustancias activas para el tratamiento de la diabetes, aparte de las antes mencionadas, comprenden ergoset, pramlintida, leptina, BAY-27-9955 e inhibidores de glicógeno-fosforilasa, inhibidores de sorbitol--dehidrogenasa, inhibidores de proteína-tirosina-fosfatasa 1B, inhibidores de dipeptidil-proteasa, glipizida, gliburida.

Las sustancias activas para el tratamiento de complicaciones diabéticas comprenden, por ejemplo, inhibidores de aldosa-reductasa, inhibidores de la glicación, inhibidores de proteína-cinasa C.

Son inhibidores de aldosa-reductasa, por ejemplo, tolrestat, epalrestat, imirestat, zenarestat, SNK-860, zopolrestat, ARI-501, AS-3201.

Un ejemplo de inhibidor de la glicación es la pimagedina.

Son ejemplos de inhibidores de proteína-cinasa C, por ejemplo, NGF, LY-333531.

401

Otras sustancias activas para el tratamiento de complicaciones diabéticas, aparte de las antes mencionadas, comprenden alprostadilo, hidrocloruro de tiaprida, cilostazol, hidrocloruro de mexiletina, eicosapentato de etilo, memantina, pimagedlina (ALT-711).

Las sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, preferentemente distintas de antagonistas de MCH, comprenden inhibidores de lipasas y agentes anorexígenos.

Un ejemplo preferido de inhibidor de lipasa es el orlistat.

Son ejemplos de agentes anorexígenos preferidos fentermina, mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, balamina, (S)-sibutramina, SR-141716, NGD-95-1.

Otras sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, aparte de las antes mencionadas, comprenden lipstatina.

Además, para los fines de esta solicitud se cuentan en el grupo de sustancias activas de las sustancias activas anti-obesidad también los agentes anorexígenos, entre los que hay que resaltar los agonistas β_3, sustancias tiromiméticas y antagonistas de NPY. El amplio número de sustancias que entran en consideración aquí como sustancias activas antiobesidad/anorexígenas preferidas queda evidenciado a modo de ejemplo por la siguiente lista adicional: fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un agonista de colecistocinina-A (designada en lo sucesivo CCK-A), un inhibidor de la reabsorción de monoaminas (tal como, por ejemplo, sibutramina), una sustancia activa simpatomimética, una sustancia activa serotoninérgica (tal como, por ejemplo, dexfenfluramina o fenfluramina), un antagonista de dopamina (tal como, por ejemplo, bromocriptina), un agonista o mimético de receptor de hormona estimulante de los melanocitos, un análogo de hormona estimulante de los melanocitos, un antagonista de receptor de cannabinoides, un antagonista de MCH, la proteína OB (denominada en lo que sigue leptina), un análogo de leptina, un agonista de receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor o reductor de lipasa gastrointestinal (tal como, por ejemplo, orlistat). Otros anorexígenos comprenden agonistas de bombesina, dehidroepiandrosterona o sus

402

análogos, agonistas y antagonistas de receptor de glucocorticoides, antagonistas de receptor de orexina, antagonistas de proteína de fijación de urocortina, agonistas de receptor 1 de péptidos similares a glucagón, tales como por ejemplo exendina, y factores neurotróficos ciliares, tales como por ejemplo axocina.

Las sustancias activas para el tratamiento de la hipertensión arterial comprenden inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, antagonistas del calcio, inductores de la apertura del canal del calcio, antagonistas de angiotensina II.

Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina comprenden captopril, enalapril, alacepril, delapril (hidrocloruro), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, manidipino (hidrocloruro).

Son ejemplos de antagonistas del calcio nifedipino, amlodipino, efonidipino, nicardipino.

Los inductores de la apertura del canal del calcio comprenden leucromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Los antagonistas de angiotensina II comprenden telmisartan, losartan, candesartan cilexetilo, valsartan, irbesartan, CS-866, E4177.

Las sustancias activas para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo la arterioesclerosis, comprenden inhibidores de la HMG-CoA-reductasa y compuestos de fibrato.

Los inhibidores de HMG-CoA-reductasa comprenden pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, cerivastatina, itavastatina, ZD-4522 y sus sales.

Los compuestos de fibrato comprenden bezafibrato, clinofibrato, clofibrato, simfibrato.

Las sustancias activas para el tratamiento de la artritis comprenden ibuprofeno.

403

Las sustancias activas para el tratamiento de estados de angustia comprenden clordiazepóxido, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludiazepam.

Las sustancias activas para el tratamiento de depresiones incluyen fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina.

La dosis de estas sustancias asciende en este caso, convenientemente, desde 1/5 de la dosificación más baja recomendada usualmente hasta 1/1 de la dosificación normalmente recomendada.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere también al empleo de al menos un compuesto de amida de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, para influir en el comportamiento de alimentación de un mamífero. Este uso se basa, en especial, en que los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser adecuados para disminuir el hambre, moderar el apetito, controlar el comportamiento de alimentación y/o producir una sensación de saciedad. Ventajosamente, se influye en el comportamiento de alimentación haciendo que la ingesta de alimentos disminuya. Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención encuentran aplicación, ventajosamente, para reducir el peso corporal. Otro empleo de acuerdo con la invención consiste en evitar el aumento del peso corporal, por ejemplo en personas que han adoptado previamente medidas para reducir el peso, y después están interesadas en conservar el peso corporal reducido. De acuerdo con esta forma de realización, se trata preferentemente de un uso no terapéutico. Este uso no terapéutico puede ser una aplicación cosmética, por ejemplo para modificar la apariencia externa, o bien una aplicación para mejorar el estado general. Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención son utilizados de forma no terapéutica en mamíferos, en especial seres humanos, que no presentan trastornos diagnosticados del comportamiento de alimentación, no presentan obesidad, bulimia, diabetes diagnosticadas y/o trastornos de la micción, en especial incontinencia urinaria, diagnosticados. Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en el uso no terapéutico para personas cuyo índice de peso corporal (siglas inglesas BMI = body mass index), que se define como el peso corporal expresado en kilogramos, dividido por la talla (en metros) elevada al cuadrado, se sitúa por debajo del valor de 30, en especial por debajo de 25.

404

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención:

Notas preliminares:

Por regla general se indican para los compuestos preparados los espectros IR, 1H-NMR y/o de masas. Cuando no se indique otra cosa, los valores de R_f han sido determinados empleando placas preparadas de gel de sílice 60 F254 para cromatografía en capa fina (E. Merck, Darmstadt, artículo número 1.05714), sin saturación de la cámara. Los valores de R_f señalados con la denominación "alox" han sido determinados empleando placas preparadas de óxido de aluminio 60 F254 para cromatografía en capa fina (E. Merck, Darmstadt, artículo número 1,05713), sin saturación de la cámara. Las proporciones que se indican en los eluyentes se refieren a unidades de volumen de los disolventes respectivos. En el caso del NH_3 las unidades en volumen se refieren a una solución concentrada de NH_3 en agua. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice de la firma Millipore (MATREX™, 35-70 micrómetros). Para las purificaciones cromatográficas se utilizó óxido de aluminio (E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63-200 micrómetros, artículo número 1.01097.9050). Los datos de HPLC que se indican han sido determinados con los parámetros que se indican a continuación:

Columnas analíticas: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de columna: 30°C; caudal: 0,8 ml / minuto; volumen de inyección: 5 µl; detección a 254 nm (métodos A y B).

Symmetry 300 (Waters), 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de columna: 30°C; caudal: 0,8 ml / minuto; volumen de inyección: 5 µl; detección a 254 nm (método C).

Método A: agua : acetonitrilo : ácido fórmico 9:1:0,01 hasta 1:9:0,01 en el transcurso de 9 minutos

Método B: agua : acetonitrilo : ácido fórmico 9:1:0,01 hasta 1:9:0,01 en el transcurso de 4 minutos, después 6 minutos a 1:9:0,01

Método C: agua : acetonitrilo : ácido fórmico 9:1:0,01 hasta 1:9:0,01 en el transcurso de 4 minutos, después 6 minutos a 1:9:0,01

Columna preparativa: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3,5 µm; 30 x 100 mm; temperatura de columna: temperatura ambiente; caudal: 30 ml / minuto; detección a 254 nm.

En el caso de purificaciones mediante HPLC preparativa se utilizan por regla general los mismos gradientes que se emplean en la adquisición de los datos de HPLC analítica. La colecta de los productos se realiza de manera regulada por la

405

masa, se reúnen las fracciones que contienen producto, y se liofilizan.

En caso de que falten datos detallados de configuración, queda abierto el que se trate de enantiómeros puros o que se haya producido racemización parcial o incluso completa.

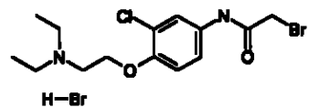
En lo que antecede y en lo que sigue se emplean las siguientes abreviaturas:

base de Hünig	N-etildiisopropilamina
Boc	*t*-butoxicarbonilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CDI	N,N'-carbonildiimidazol
CDT	1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol)
DMF	N,N-dimetilformamida
Eter	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
HCl	ácido clorhídrico
HOAc	ácido acético
HOBt	1-hidroxibenzotriazol-hidrato
KOH	hidróxido potásico
MeOH	metanol
MTBE	metil-*t*-butiléter
NaCl	cloruro sódico
NaOH	hidróxido sódico
Ph	fenilo
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
TEBAC	cloruro de trietilbencilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
→*	designa el punto de unión de un radical

406

Síntesis de productos intermedios

Producto intermedio 1:



Z1a) Hidrobromuro de [2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]-dietil-amina

A una solución de 50,00 g (0,288 mol) de 2-cloro-4-nitro-fenol y 60,23 g (0,350 mol) de (2-cloro-etil)-dietil-amina en 700 ml de DMF se añadieron 40,00 g (1,00 mol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 16 horas a 80 °C. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo, y se extrajo exhaustivamente la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron con agua los extractos orgánicos reunidos, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron en vacío. El producto bruto fue recristalizado en EtOAc, y se concentraron en vacío las aguas madres. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / MeOH 10:0 → 9:1) proporcionó el producto deseado.

Rendimiento: 29,00 g (37 % del teórico)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M = 272,734)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 273/275

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 273/275 (Cl)

Z1b) 3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina

A una suspensión de 20,00 g (358 mmol) de hierro en polvo y 20 g (73,33 mmol) de [2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]-dietil-amina en 200 ml de EtOH se añadió gota a gota una solución de 100 ml de HCl acuoso concentrado, en 100 ml de EtOH, manteniendo la temperatura por debajo 20 °C mediante enfriamiento con hielo. Se agitó durante 30 minutos la mezcla de reacción, se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato magnésico, y se concentraron en vacío. El producto fue conservado bajo atmósfera de nitrógeno.

Rendimiento: 17,40 g (98 % del teórico)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M = 242,751)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 243/245

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 243/245 (Cl)

407

Valor de R_f: 0,6 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

Z1c) Hidrobromuro de 2-bromo-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

A una solución de 5,00 g (21,00 mmol) de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamina en 100 ml de diclorometano se añadió gota a gota, a 0 °C, una solución de 1,86 ml (21,00 mmol) de bromuro de bromoacetilo en 10 ml de diclorometano, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 minutos. Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con diclorometano y con MTBE, y se secó en vacío a 40 °C.

Rendimiento: 8,20 g (89 % del teórico)

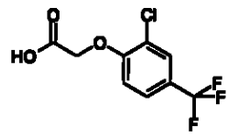
$C_{14}H_{21}BrClN_2O_2$ * Br (M = 444,597)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 363/365/367

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 363/365/367 (BrCl)

HPLC-MS: 4,25 minutos (Stable Bond C18; 3,5 µm; agua : acetonitrilo : ácido fórmico 9:1:0,01 → 1:9:0,01 en el transcurso de 9 minutos)

Producto intermedio 2:



Z2a) Ester etílico de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético

A una solución de 20,00 g (0,102 mol) de 2-cloro-4-trifluorometil-fenol y 11,36 ml (0,102 mol) de bromoacetato de bencilo en 300 ml de DMF se añadieron 28,19 g (0,204 mol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 7 horas a 60 °C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se añadió EtOAc al residuo. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró en vacío.

Rendimiento: 23,79 g (83% del teórico)

$C_{11}H_{10}ClF_3O_3$ (M = 282,649)

Pico molecular calculado $(M+Na)^+$: 305/307

Hallado: pico molecular $(M+Na)^+$: 305/307 (Cl)

Valor de R_f: 0,58 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 4:1)

408

Z2b) Acido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético

A una solución de 23,97 g (0,084 mol) de éster etílico de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético en 200 ml EtOH se añadieron 84 ml de NaOH acuoso 2 M, y se calentó la mezcla a reflujo durante una hora. Se eliminó EtOH mediante evaporación en vacío, se diluyó con agua de hielo el residuo, y se acidificó con HCl acuoso 2 M. Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con agua, y se secó en vacío a 70 °C.

Rendimiento: 12,33 g (58 % del teórico)

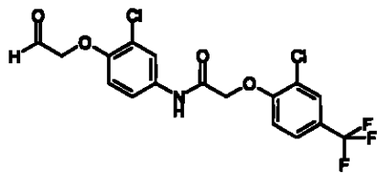
$C_9H_5ClF_3O_3$ (M = 254,595)

Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 253/255

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 253/255 (Cl)

Valor de R_f: 0,04 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:2)

Producto intermedio 3:



Z3a) 2-Cloro-1-(2,2-dietoxi-etoxi)-4-nitro-benceno

A una suspensión de 22,80 g (0,165 mol) de carbonato potásico en 250 ml de DMF se añadieron 26,56 g (0,150 mol) de 2-cloro-4-nitrofenol y 24,25 ml (0,150 mol) de 2-bromo-1,1-dietoxi-etano, y se calentó la mezcla durante 24 horas a 140 °C. Se diluyó con 1 litro de agua la mezcla de reacción, y se extrajo exhaustivamente con MTBE. Se lavaron con agua los extractos orgánicos reunidos, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 32,10 g (74 % del teórico)

$C_{12}H_{16}ClNO_6$ (M = 289,718)

Valor de R_f: 0,7 (gel de sílice, diclorometano / ciclohexano / EtOAc 1:4:1)

Z3b) 3-Cloro-4-(2,2-dietoxi-etoxi)-fenilamina

A una suspensión de 1,50 g de Pd/C (al 10 %) en 500 ml de EtOAc se añadieron 30 g (0,104 mol) de 2-cloro-1-(2,2-dietoxi-etoxi)-4-nitro-benceno, y se hidrogenó la

409

mezcla durante 2 horas a 1,4 bares. Se separó por filtración el catalizador, y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 27,00 g (rendimiento cuantitativo)

$C_{12}H_{18}ClNO_3$ (M = 259,735)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 260/262

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 260/262 (Cl)

Valor de R_f: 0,75 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Z3c) N-[3-Cloro-4-(2,2-dietoxi-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 6,365 g (0,025 mol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Producto intermedio 2b) en 100 ml de THF absoluto se añadieron 4,495 g (0,028 mol) de CDI, y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 50 °C. Se añadieron 6,494 g (0,025 mol) de 3-cloro-4-(2,2-dietoxi-etoxi)-fenilamina, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo, y se agitó durante una hora. Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con agua, y se secó a 50 °C.

Rendimiento: 11,40 g (92 % del teórico)

$C_{21}H_{22}Cl_2F_3NO_5$ (M = 496,314)

Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 494/496/498

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 494/496/498 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,73 (gel de sílice, éter de petróleo /EtOAc 3:2)

Z3d) N-[3-Cloro-4-(2-oxo-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 11,40 g (0,023 mol) de N-[3-cloro-4-(2,2-dietoxi-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida en 130 ml de cloroformo se añadieron, a 0 °C, 40 ml de agua y 130 ml de TFA, y se agitó la mezcla durante 3,5 horas a 0 °C y durante 48 horas a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con diclorometano. Se lavaron con agua los extractos orgánicos reunidos, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 8,40 g (86 % del teórico)

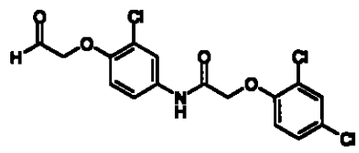
$C_{17}H_{12}Cl_2F_3NO_4$ (M = 422,191)

Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 421/423/425

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 421/423/425 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,14 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:2)

Producto intermedio 4:



Z4a) N-[3-Cloro-4-(2,2-dietoxi-etoxi)-fenil]-2-(2,4-dicloro-fenoxi)-acetamida

A una solución de 0,50 g (2,16 mmol) de 3-cloro-4-(2,2-dietoxi-etoxi)-fenilamina (Producto intermedio Z3b) y 0,74 ml (4,32 mmol) de etil-diisopropilamina en 10 ml de diclorometano se añadió gota a gota, a 0 °C, una solución de 0,57 g (2,38 mmol) de cloruro de (2,4-dicloro-fenoxi)-acetilo en 4 ml de diclorometano, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0 °C. Se añadió MeOH, y se separó por filtración el producto precipitado. Se lavó con MeOH el producto, y se secó en vacío.

Rendimiento: 0,74 g (79% del teórico)

$C_{18}H_{18}Cl_3NO_5$ (M = 434,70)

Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 432/434/436

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 432/434/436 (Cl_3)

HPLC-MS: 5,00 minutos (Devosil RPAqueous; 30-100% agua / acetonitrilo 70:30 → 0:100 en 5 minutos)

Z4b) N-[3-Cloro-4-(2-oxo-etoxi)-fenil]-2-(2,4-dicloro-fenoxi)-acetamida

A una solución de 50 mg (0,011 mmol) de N-[3-cloro-4-(2,2-dietoxi-etoxi)-fenil]--2-(2,4-dicloro-fenoxi)-acetamida en 2 ml de diclorometano se añadieron, a 0 °C, 2 ml de TFA y 0,15 ml de agua, y se agitó la mezcla durante 3,5 horas. Se añadieron 200 ml de solución acuosa 2 M de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con diclorometano. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, se concentraron en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc / hexano 1:1).

Rendimiento: 40 mg (89 % del teórico)

$C_{16}H_{12}Cl_3NO_4$ (M = 388,63)

Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 386/388/390

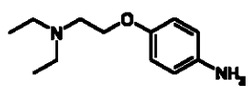
Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 386/388/390 (Cl_3)

Valor de R_f: 0,25 (gel de sílice, hexano / EtOAc 3:2)

HPLC-MS: 4,56 minutos (Devosil RPAqueous; 5-100% agua / acetonitrilo 70:30 → 0:100 en 5 minutos)

411

Producto intermedio 5:



Z5a) Dietil-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-amina

A una solución de 1,04 g (7,5 mmol) de 4-nitrofenol en 20 ml de DMF se añadieron, bajo atmósfera de argón, 2,07 g (15,0 mmol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 20 minutos a 80 °C. Se añadieron 1,72 g (10,0 mmol) de hidrocloruro de (2-cloro-etil)-dietil-amina, y se agitó la mezcla durante 8 horas a 90 °C. Se añadieron 100 ml de solución acuosa 2 M de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con éter. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, y se concentraron en vacío. El producto bruto fue empleado en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,59 g (89% del teórico)

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

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 239

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 239

Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, EtOAc)

Z5b) 4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamina

A una suspensión de 130 mg de Pd/C (al 10 %) en 20 ml MeOH se añadieron 2,6 g (10,9 mmol) de dietil-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-amina, y se hidrogenó la mezcla durante 4 horas. Se separó por filtración el catalizador, y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 2,19 g (96% del teórico)

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

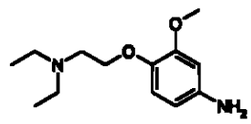
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 209

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 209

Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

412

Producto intermedio 6:



Z6a) Dietil-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio Z5a, partiendo de 1,27 g (7,5 mmol) de 2-metoxi-4-nitro-fenol y 1,72 g (10,0 mmol) de hidrocloruro de (2-cloro-etil)-dietil-amina.

Rendimiento: 1,01 g (50 % del teórico)

$C_{13}H_{20}N_2O_4$ (M = 268,31)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 269

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 269

Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, EtOAc)

Z6b) 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina

A una suspensión de 1,00 g (17,9 mmol) de hierro en polvo en 7 ml de EtOH se añadieron 0,77 g (2,87 mmol) de dietil-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina, y se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 6,6 ml de HCl acuoso concentrado, en el transcurso de 15 minutos, y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de solución 2 M de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 0,62 g (92 % del teórico)

$C_{13}H_{22}N_2O_2$ (M = 238,33)

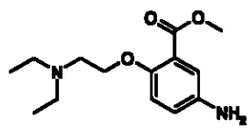
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 269

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 269

Valor de R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

413

Producto intermedio 7:



Z7a) Ester metílico de ácido 2-(2-dietilamino-etoxi)-5-nitro-benzoico

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio Z5a partiendo de 1,48 g (7,5 mmol) de éster metílico de ácido 2-hidroxi-5-nitro-benzoico y 1,72 g (10,0 mmol) de hidrocloruro de (2-cloro-etil)-dietil-amina.

Rendimiento: 0,81 g (40 % del teórico)

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (M = 296,32)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 297

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 297

Valor de R_f: 0,1 (gel de sílice, EtOAc / MeOH 9:1)

Z7b) Ester etílico de ácido 5-amino-2-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio Z5b partiendo de 400 mg (1,35 mmol) de éster metílico de ácido 2-(2-dietilamino-etoxi)-5-nitro--benzoico.

Rendimiento: 0,35 g (97 % del teórico)

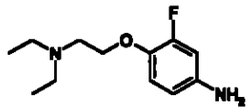
$C_{14}H_{22}N_2O_3$ (M = 266,34)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 267

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 267

Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, EtOAc / MeOH 9:1)

Producto intermedio 8:



Z8a) Dietil-[2-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina

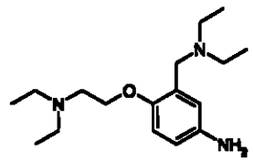
Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio Z5a partiendo de 1,18 g (7,5 mmol) de 2-fluoro-4-nitro-fenol y 1,72 g (10,0 mmol) de hidrocloruro de (2-cloro-etil)-dietil-amina.

Rendimiento: 1,65 g (86 % del teórico)
$C_{12}H_{17}FN_2O_3$ (M = 256,27)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 257
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 257
Valor de R_f: 0,1 (gel de sílice, EtOAc)

Z8b) 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-fluoro-fenilamina

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio Z6b partiendo de 0,68 g (2,65 mmol) de dietil-[2-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina.
Rendimiento: 0,60 g (rendimiento cuantitativo)
$C_{12}H_{19}FN_2O$ (M = 226,29)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 227
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 227
Valor de R_f: 0,1 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Producto intermedio 9:



Z9a) Ester *t*-butílico de ácido (3-dietilaminometil-4-hidroxi-fenil)-carbámico

A una solución de 1,00 g (3,74 mmol) de 4-amino-2-dietilaminometil-fenol y 0,52 ml (3,74 mmol) de trietilamina en 20 ml de THF absoluto se añadió, a 80 °C, una solución de 0,90 g (4,11 mmol) de anhídrido de Boc en 20 ml de THF, y se calentó a reflujo la mezcla durante 24 horas. Se añadieron 100 ml de solución acuosa 2 M de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con éter. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, se concentraron en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc).
Rendimiento: 1,03 g (94 % del teórico)
$C_{16}H_{26}N_2O_3$ (M = 294,39)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 295
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 295
Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, EtOAc)

415

Z9b) Ester *t*-butílico de ácido [4-(2-dietilamino-etoxi)-3-dietilaminometil-fenil]--carbámico

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio Z5a partiendo de 2,21 g (7,5 mmol) de éster *t*-butílico de ácido (3-dietilaminometil-4-hidroxi-fenil)--carbámico y 1,72 g (10,0 mmol) de hidrocloruro de (2-cloro-etil)-dietil-amina.

Rendimiento: 0,88 g (30 % del teórico)

$C_{22}H_{39}N_3O_3$ (M = 393,56)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 394

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 394

Valor de R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Z9c) 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-dietilaminometil-fenilamina

A una solución de 0,18 g (0,457 mmol) de éster *t*-butílico de ácido [4-(2--dietilamino-etoxi)-3-dietilaminometil-fenil]-carbámico en 5 ml de cloroformo se añadieron 5 ml de TFA, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de solución acuosa 2 M de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con éter. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 0,13 g (97 % del teórico)

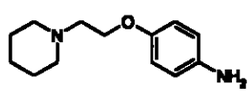
$C_{17}H_{31}N_3O$ (M = 293,45)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 294

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 294

Valor de R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 4:1)

Producto intermedio 10:

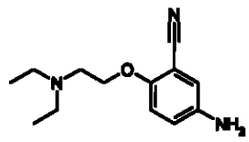


Z10) 4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina

A una solución de 4,0 g (27,86 mmol) de 4-amino-2-clorofenol y 5,1 g (27,86 mmol) de 1-(2-cloro-etil)-piperidina en 50 ml de acetonitrilo se añadieron 15,4 g (111,00 mmol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 48 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente por destilación en vacío, se añadió agua al residuo, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc la fase acuosa. Se lavaron con agua los extractos orgánicos reunidos, se secaron sobre sulfato magnésico, se

concentraron en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).
Rendimiento: 77 mg (61 % del teórico)
$C_{13}H_{19}ClN_2O$ (M = 254,762)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 255/257
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 255/257 (Cl)

Producto intermedio 11:



Z11a) 2-Hidroxi-5-nitro-benzonitrilo

A una solución de 50 g (0,416 mol) de 2-hidroxi-benzonitrilo en 150 ml de ácido acético concentrado se añadió gota a gota, a 45-50 °C, una solución de 36,0 ml de ácido nítrico acuoso al 65% en 50 ml de ácido acético concentrado, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 50 °C. Se enfrió hasta la temperatura ambiente la mezcla de reacción, se diluyó con 400 ml de agua, y se separó por filtración el precipitado formado (mezcla de producto sustituido en orto y sustituido en para). Se diluyeron con 1 litro de agua de hielo las aguas madres, y se separó por filtración el precipitado formado (producto). Se disolvió en diclorometano / MeOH la mezcla de productos, y se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / MeOH 10:0 → 4:1).
Rendimiento: 25,22 g (37 % del teórico)
$C_7H_4N_2O_3$ (M = 164,122)
Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 163
Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 163
Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Z11b) 5-Amino-2-hidroxi-benzonitrilo

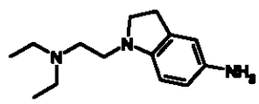
A una suspensión de 0,45 g de Pd/C (al 10 %) en 45 ml de EtOAc se añadieron 4,50 g (27,00 mmol) de 2-hidroxi-5-nitro-benzonitrilo, y se hidrogenó la mezcla durante 1,5 horas bajo una atmósfera de H_2 a 3 bares. Se separó por filtración el catalizador, y se secó en vacío el residuo.

Rendimiento: 3,40 g (94 % del teórico)
$C_7H_8N_2O$ (M = 134,139)
Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 133
Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 133
Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Z11c) 5-Amino-2-(2-dietilamino-etoxi)-benzonitrilo

A una solución de 2,683 g (0,020 mol) de 5-amino-2-hidroxi-benzonitrilo y 3,786 g (0,022 mol) de hidrocloruro de N,N-dietilamino-etilo en 100 ml de acetonitrilo absoluto se añadieron 11,06 g (0,080 mol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 48 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente por evaporación en vacío, y se añadió agua al residuo. Se extrajo exhaustivamente la fase acuosa con EtOAc, se lavaron con agua los extractos orgánicos reunidos, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron en vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).
Rendimiento: 0,80 g (17 % del teórico)
$C_{13}H_{19}N_3O$ (M = 233,316)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 234
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 234
Valor de R_f: 0,15 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

Producto intermedio 12:



Z12a) Dietil-[2-(5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etil]-amina

A una solución de 0,477 g (2,905 mmol) de 5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol y 0,500 g (2,905 mmol) de hidrocloruro de cloruro de N,N-dietilamino-etilo en 5 ml de DMF se añadieron 1,00 g (7,262 mmol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 16 horas a 90 °C. Se diluyó con agua la mezcla de reacción, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas

418

reunidas, y se concentraron en vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc).

Rendimiento: 0,14 g (18 % del teórico)

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (M = 263,342)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 264

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 264

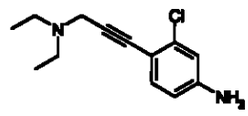
Valor de R_f: 0,26 (gel de sílice, EtOAc / MeOH 9:1)

Z12b) 1-(2-Dietilamino-etil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamina

A una suspensión de 50 mg de Ni-Raney en 5 ml de MeOH se añadieron 140 mg (0,532 mmol) de dietil-[2-(5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etil]-amina, y se hidrogenó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 a 1,4 bares. y se concentró en vacío el filtrado. El producto bruto fue hecho reaccionar inmediatamente sin purificación adicional (véase el Ejemplo 12).

Rendimiento: 80 mg (64 % del teórico)

Producto intermedio 13:



Z13a) [3-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-prop-2-inil]-dietil-amina

Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron, a 25,00 g (0,106 mol) de 4-bromo-3-cloro-nitrobenceno, 43,7 ml (0,315 mol) de trietilamina, 10,40 g (0,009 mol) de tetraquis[trifenilfosfina]-paladio(II) y 1,71 g (0,009 mol) de yoduro de cobre(I) en 250 ml de acetonitrilo, 12,5 ml (0,090 mol) de 3-N,N-dietilamino-propino, y se calentó la mezcla durante 18 horas a reflujo. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se añadió EtOAc, y se lavó con agua la fase orgánica. Se concentró en vacío la fase orgánica, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 10:0 → 4:1) seguida de otra cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano).

Rendimiento: 15,0 g (62 % del teórico)

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$ (M = 266,730)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 267/269

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 267/269 (Cl)

Z13b) 3-Cloro-4-(3-dietilamino-prop-1-inil)-fenilamina

A una suspensión de 4,189 g (75,00 mmol) de hierro en polvo y 2,00 g (7,50 mmol) de [3-(2-cloro-4-nitro-fenil)-prop-2-inil]-dietil-amina en 20 ml de EtOH se añadió, con agitación enérgica, una solución de 15 ml de HCl acuoso concentrado en 15 ml de EtOH, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se neutralizó la mezcla de reacción con 200 ml de solución acuosa al 10 % de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / 10 % de amoníaco acuoso concentrado en MeOH 100:0 → 5:95).

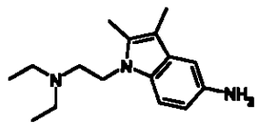
Rendimiento: 0,45 g (25 % del teórico)

$C_{13}H_{17}ClN_2$ (M = 236,747)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 237/239

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 237/239 (Cl)

Producto intermedio 14:



Z14a) [2-(2,3-Dimetil-5-nitro-indol-1-il)-etil]-dietil-amina

A una solución de 0,553 g (2,905 mmol) de 2,3-dimetil-5-nitro-1H-indol y 0,500 g (2,905 mmol) de hidrocloruro de cloruro de N,N-dietilamino-etilo en 5 ml de DMF se añadieron 1,00 g (7,262 mmol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 16 horas a 90 °C. Se diluyó con agua la mezcla de reacción, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, y se concentraron en vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc / MeOH 9:1).

Rendimiento: 0,15 g (18 % del teórico)

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ (M = 289,3812)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 290

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 290

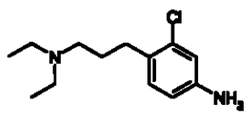
Valor de R_f: 0,54 (gel de sílice, EtOAc / MeOH 9:1)

Z14b) 1-(2-Dietilamino-etil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-ilamina

A una suspensión de 100 mg de Ni-Raney en 5 ml de MeOH se añadieron 150 mg (0,518 mmol) de [2-(2,3-dimetil-5-nitro-indol-1-il)-etil]-dietil-amina, y se hidrogenó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 a 1,4 bares. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado. El producto bruto fue hecho reaccionar inmediatamente sin purificación adicional (véase el Ejemplo 5).

Rendimiento: 100 mg (74 % del teórico)

Producto intermedio 15:



Z15) 3-Cloro-4-(3-dietilamino-propil)-fenilamina

A una suspensión de 0,50 g de Ni-Raney en 50 ml de MeOH absoluto se añadieron 2,00 g (7,498 mmol) de 3-cloro-4-(3-dietilamino-prop-1-inil)-fenilamina (Producto intermedio Z13b), y se hidrogenó la mezcla durante 2,5 horas a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 a 3,4 bares. Se separó por filtración el catalizador, se concentró en vacío el filtrado, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / 10 % de amoníaco acuoso concentrado en MeOH 100:0 → 5:95).

Rendimiento: 0,90 g (50 % del teórico)

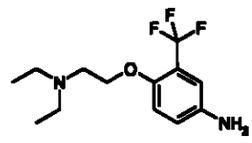
$C_{13}H_{21}ClN$ (M = 240,779)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 241/243

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 241/243 (Cl)

421

Producto intermedio 16:



Z16a) Dietil-[2-(4-nitro-2-trifluorometil-fenoxi)-etil]-amina

A una solución de 4,10 g (20,00 mmol) de 4-nitro-2-trifluorometil-fenol (J. Org. Chem. 1962, 27, 4660-4662) en 40 ml de DMF se añadieron 5,60 g (40,00 mmol) de carbonato potásico, y se calentó la mezcla a 80 °C. Se añadió gota a gota una solución de 3,5 g (20,00 mmol) de hidrocloruro de cloruro de N,N-dietilamino-etilo en 10 ml de DMF, y se agitó la mezcla 3 horas más a 80 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de solución acuosa saturada de NaCl, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con solución acuosa al 10% de carbonato sódico, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 7,5 g (80 % del teórico)

$C_{13}H_{17}F_3N_2O_3$ (M = 306,287)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 307

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 307

Z16b) 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-trifluorometil-fenilamina

A una suspensión de 0,50 g de Pd/c (al 10 %) en EtOAc se añadieron 7,0 g (22,854 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-trifluorometil-fenilamina, y se hidrogenó la mezcla durante 6 horas a 50 °C y una atmósfera de H_2 a 3,5 bar. Se separó por filtración el catalizador, y se concentró en vacío el filtrado. Se añadió MTBE , y se lavó la fase orgánica varias veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró a través de carbón activo, y se concentró en vacío.

Rendimiento: 4,40 g (70 % del teórico)

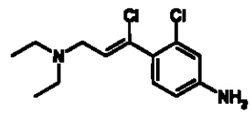
$C_{13}H_{19}F_3N_2O$ (M = 276,304)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 277

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 277

422

Producto intermedio 17:



Z17) 3-Cloro-4-((Z)-1-cloro-3-dietilamino-propenil)-fenilamina

A una suspensión de 2,20 g (75,00 mmol) de hierro en polvo y 2,20 g (8,25 mmol) de [3-(2-cloro-4-nitro-fenil)-prop-2-inil]-dietil-amina (Producto intermedio Z13a) en 20 ml EtOH se añadió, con agitación enérgica, una solución de 15 ml de HCl acuoso concentrado en 15 ml de EtOH, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 80 °C. Se neutralizó la mezcla de reacción con 200 ml de solución acuosa al 10% de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 1,70 g (75 % del teórico)

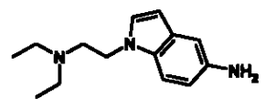
$C_{13}H_{18}Cl_2N_2$ (M = 273,208)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 273/275/277

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 273/275/277 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,71 (gel de sílice, EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

Producto intermedio 18:



Z18a) Dietil-[2-(5-nitro-indol-1-il)-etil]-amina

A una solución de 0,47 g (2,905 mmol) de 5-nitro-1H-indol y 0,50 g (2,905 mmol) de hidrocloruro de cloruro de N,N-dietilamino-etilo en 5 ml de DMF se añadieron 1,00 g (7,262 mmol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 3 horas a 80 °C. Se diluyó con agua la mezcla de reacción, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 0,65 g (86 % del teórico)

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (M = 261,326)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 262

423

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 264

Z18b) 1-(2-Dietilamino-etil)-1H-indol-5-ilamina

A una suspensión de 200 mg de Ni-Raney en 10 ml de MeOH se añadieron 650 mg (2,487 mmol) de dietil-[2-(5-nitro-indol-1-il)-etil]-amina, y se hidrogenó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 de 1,4 bares. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.

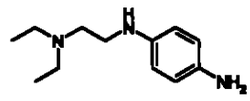
Rendimiento: 520 mg (90 % del teórico)

$C_{14}H_{21}N_3$ (M = 231,344)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 232

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 232

Producto intermedio 19:



Z19a) N'-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina

A una solución de 1,00 g (5,795 mmol) de 2-cloro-4-nitro-fenilamina, 2,995 g (17,384 mmol) de (2-cloro-etil)-dietil-amina y 0,66 g (2,898 mmol) de TEBAC en 50 ml de tolueno se añadieron 25 ml de solución acuosa al 50 % de KOH, y se calentó la mezcla durante 5 días a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH 4:1).

Rendimiento: 1,2 g (76 % del teórico)

$C_{12}H_{18}ClN_3O_2$ (M = 271,749)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 272/274

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274 (Cl)

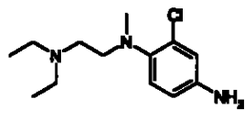
Z19b) N-(2-Dietilamino-etil)-benceno-1,4-diamina

A una suspensión de 200 mg de Ni-Raney en 20 ml de MeOH se añadieron 1,20 mg (4,416 mmol) de N'-(2-cloro-4-nitro-fenil)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina, y se

424

hidrogenó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 a 1,4 bares. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.
Rendimiento: 800 mg (87 % del teórico)
$C_{12}H_{21}N_3$ (M = 207,321)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 207
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 207

Producto intermedio 20:



Z20a) N-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-N',N'-dietil-N-metil-etano-1,2-diamina

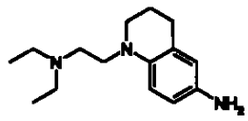
A una solución de 1,085 g (6,181 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno y 1,03 ml (7,417 mmol) de trietilamina en 20 ml de THF se añadieron 1,00 ml (6,181 mmol) de N,N-dietil-N'-metil-etano-1,2-diamina, y se agitó la mezcla durante 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, y se concentraron en vacío.
Rendimiento: 1,60 mg (91 % del teórico)
$C_{13}H_{20}ClN_3O_2$ (M = 285,776)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 286/288
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 286/288 (Cl)

Z20b) 2-Cloro-N^1-(2-dietilamino-etil)-N^1-metil-benceno-1,4-diamina

A una suspensión de 200 mg de Ni-Raney en 20 ml de MeOH se añadieron 1,60 mg (5,599 mmol) de N-(2-cloro-4-nitro-fenil)-N',N'-dietil-N-metil-etano-1,2-diamina, y se hidrogenó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 a 1,4 bares. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.
Rendimiento: 1,30 mg (91 % del teórico)
$C_{13}H_{22}ClN_3$ (M = 255,793)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 256/258
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 256/258

425

Producto intermedio 21:



Z21a) N-[1-(2-Dietilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida

A una solución de 3,00 g (12,284 mmol) de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinoleina, 6,342 g (36,852 mmol) de (2-cloro-etil)-dietil-amina y 1,68 g (7,370 mmol) de TEBAC en 100 ml de tolueno se añadieron 50 ml de solución acuosa al 50% de KOH, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 80 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc / MeOH 9:1).

Rendimiento: 0,75 g (18 % del teórico)

$C_{17}H_{24}F_3N_3O$ (M = 343,398)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 344

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 344

Z21b) 1-(2-Dietilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilamina

A una solución de 0,75 g (2,184 mmol) N-[1-(2-dietilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida en 5 ml MeOH se añadieron, a 0 °C, 1,1 ml de solución acuosa 6 M de NaOH, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 0 °C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, se concentraron en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Rendimiento: 220 mg (41 % del teórico)

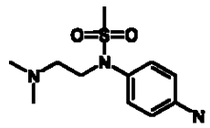
$C_{15}H_{25}N_3$ (M = 247,387)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 248

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 248

426

Producto intermedio 22:



Z22a) Amida de ácido N-(4-nitro-fenil)-metansulfónico

Se disolvieron 27,60 g (0,20 mol) de 4-nitroanilina en 100 ml de piridina. A 0°C se añadieron gota a gota 16,3 ml (0,21 mol) de cloruro de ácido metansulfónico de manera tal que la temperatura de reacción no sobrepasó 20-25°C. A continuación se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción, con agitación, sobre 800 ml de agua de hielo, y se agitó durante 30 minutos. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con 500 ml de agua y con 100 ml de EtOH, y se secó.

Rendimiento: 41,00 g (95 % del teórico)

Punto de fusión: 183-184°C

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano / EtOAc = 90:10)

Z22b) Amida de ácido N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-nitro-fenil)-metansulfónico

Se disolvieron 36,00 g (0,166 mol) de amida de ácido N-(4-nitro-fenil)--metansulfónico en 2000 ml de acetona. Se añadieron a la solución 47,8 g (0,332 mol) de 1-cloro-2-dimetilaminoetano·HCl, 68,8 g (0,498 mol) de carbonato potásico, 5,0 g (0,033 mol) de yoduro sódico y 50 ml de agua. Se hizo refluir durante 16 horas, con agitación. Tras añadir 23,9 g (0,166 mol) adicionales de 1-cloro-2--dimetilaminoetano·HCl, 45,9 g (0,332 mol) de carbonato potásico y 5,0 g (0,033 mol) de yoduro sódico, se hizo refluir durante 5 horas, con agitación. A temperatura ambiente se separaron por filtración las sales inorgánicas. Se concentró en vacío el filtrado, y se disolvió en EtOAc el residuo. Se lavó la fase orgánica dos veces con solución acuosa semisaturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró en vacío.

Rendimiento: 30,57 g (64 % del teórico)

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$ (M = 287,340)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 288

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 288

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

427

Z22c) Amida de ácido N-(4-amino-fenil)-N-(2-dimetilamino-etil)-metansulfónico

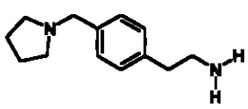
Se disolvieron 9,00 g (31,3 mmol) de amida de ácido N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-nitro-fenil)-metansulfónico en 120 ml de MeOH. Tras añadir 1,0 g de paladio al 10% sobre carbón se hidrogenó a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 a 3,4 bares durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró en vacío el filtrado. Se trituró el residuo con éter/éter de petróleo = 1:1. Se separó por filtración el sólido, se lavó con éter/éter de petróleo = 1:1, y se secó.

Rendimiento: 7,65 g (95 % del teórico)

Punto de fusión: 151-152°C

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Producto intermedio 23:



Z23a) Ester etílico de ácido 4-cianometil-benzoico

A una solución de 147,5 g (2,263 mol) de cianuro potásico en 250 ml de agua caliente se añadió gota a gota una solución de 500 g (2,057 mol) de éster etílico de ácido 4-bromometil-benzoico en 1000 ml de etanol. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante una hora, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron otros 73,7 g (0,5 mol) de cianuro potásico, y se calentó a reflujo durante dos horas. Se separó por filtración el sólido presente en la mezcla de reacción, y se hizo pasar el filtrado sobre una mezcla de gel de sílice y carbón activo. Se concentró el filtrado obtenido, y se vertió el residuo sobre 1000 ml de agua. Se extrajo con MTBE la solución acuosa, y se extrajo tres veces con agua la fase orgánica. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, y se eliminó el disolvente por destilación en un evaporador rotatorio. La purificación se efectuó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo 8:2).

Rendimiento: 164,46 g (42,2 % del teórico)

$C_{11}H_{11}NO_2$ (M = 189,216)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 190

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 190

428

Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 8:2)

Z23b) Ácido 4-cianometil-benzoico

Se calentó a reflujo durante una hora una solución de 10 g (53 mol) de éster etílico de ácido 4-cianometil-benzoico y 2,02 ml de una solución 1 M de hidróxido sódico en 100 ml de etanol. A continuación se concentró la solución de reacción, y se añadió agua de hielo al residuo. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la solución hasta que ya no se produjo más precipitado. Se separó por filtración el precipitado, se lavó dos veces con agua, y se secó.

Rendimiento: 4,7 g (55 % del teórico)

$C_9H_7NO_2$ (M = 161,162)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 160

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 160

Z23c) (4-Hidroximetil-fenil)-acetonitrilo

A una solución de 4,7 g (29 mol) de ácido 4-cianometil-benzoico en 250 ml de tetrahidrofurano se añadieron 5,17 g (32 mol) de CDI, y se agitó hasta que terminó el desprendimiento de gas. Se añadió gota a gota esta mezcla de reacción sobre una solución de 3,29 g (87 mol) de borohidruro sódico en 200 ml de agua de manera tal que la temperatura no sobrepasó 30°C. Se continuó agitando durante dos horas, y se ajustó a pH 3-4 la mezcla de reacción con solución de hidrogenosulfato potásico. A continuación se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio.

Rendimiento: 2,6 g (60,9 % del teórico)

C_9H_9NO (M = 147,178)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 146

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 146

Z23d) (4-Bromometil-fenil)-acetonitrilo

A una solución de 2,6 g (17,66 mmol) de (4-hidroximetil-fenil)-acetonitrilo en 25 ml de MTBE se añadieron gota a gota, a 0°C, 0,86 ml (9 mmol) de tribromuro de fósforo. Una vez finalizada la reacción se añadió agua, a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica, y se extrajo ésta sucesivamente con solución de hidrogenocarbonato sódico y con agua. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se eliminó el disolvente por destilación en un evaporador rotatorio.

Rendimiento: 2,9 g (78,1 % del teórico)

429

C_9H_8BrN (M = 210,075)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 209/211
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 209/211

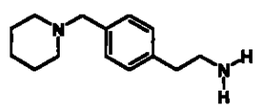
Z23e) (4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-acetonitrilo

Se dispusieron 0,446 ml (5,44 mmol) de pirrolidina y 1,366 g (9,882 mmol) de carbonato potásico en 20 ml de dimetilformamida. Se añadieron, con agitación, 1,038 g (4,941 mmol) de (4-bromometil-fenil)-acetonitrilo, y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio, y se extrajo el residuo con acetato de etilo y con agua. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio.
Rendimiento: 0,732 g (74 % del teórico)
$C_{13}H_{16}N_2$ (M = 200,286)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 201
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 201
Valor de R_f: 0,5 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

Z23f) 2-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina

Se hidrogenó durante 9 horas, a 50°C y 3 bares de hidrógeno, una mezcla de reacción de 0,73 g (3,66 mmol) de (4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-acetonitrilo y 0,1 g de Ni-Raney en 25 ml de solución metanólica de amoníaco.
Rendimiento: 0,72 g (96,4 % del teórico)
$C_{13}H_{20}N_2$ (M = 204,31)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 205
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 205
Valor de R_f: 0,23 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

Producto intermedio 24



Z24a) (4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-acetonitrilo

Preparado de manera análoga al Ejemplo Z23e a partir de piperidina y (4-bromometil-fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 1,6 g (39 % del teórico)

$C_{14}H_{18}N_2$ (M = 214,31)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 215

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 215

Valor de R_f: 0,4 (gel de sílice, ciclohexano / EtOAc 1:1)

Z24b) 2-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamina

Preparada de manera análoga al Ejemplo Z23f a partir de (4-piperidin-1-ilmetil--fenil)-acetonitrilo.

Rendimiento: 1,4 g (85,9 % del teórico)

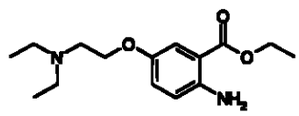
$C_{14}H_{22}N_2$ (M = 218,34)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 219

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 219

Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano / etanol / amoníaco 20:1:0,1)

Producto intermedio 25:



Z25a) Ester etílico de ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico

Se calentó a reflujo durante 5 horas una solución de 5,00 g (27,304 mmol) de ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico en 200 ml de HCl etanólico, y a continuación se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se diluyó con EtOAc. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre

431

sulfato magnésico, y se concentró en vacío. El producto bruto fue empleado en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 5,00 g (87% del teórico)

$C_9H_9NO_5$ (M= 211,176)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 210

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 210

Z25b) Ester etílico de ácido 2-nitro-5-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z5a a partir de éster etílico de ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico e hidrocloruro de (2-cloroetil)-dietil-amina.

Rendimiento: 6,30 g (85% del teórico)

$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (M= 310,353)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 311

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 311

Z25c) Ester etílico de ácido 2-amino-5-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z5b a partir de éster etílico de ácido 2-nitro-5-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico. La cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/MeOH/amoníaco 90:10:1) proporcionó el producto.

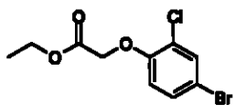
Rendimiento: 4,00 g (71% del teórico)

$C_{15}H_{24}N_2O_3$ (M= 280,370)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 281

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 281

Producto intermedio 26: Ester etílico de ácido (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-acético



Z26) A una solución de 7,800 g (37,222 mmol) de 4-bromo-2-clorofenol y 4,70 ml (41,537 mmol) de éster etílico de ácido bromoacético en 100 ml de DMF se añadieron 14,5 ml (83,242 mmol) de base de Hünig, y se agitó la mezcla durante 4 horas a 100 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con bicarbonato sódico acuoso saturado, con agua y con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico, y se

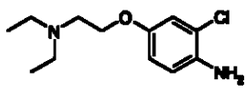
concentraron en vacío. El producto bruto fue empleado en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 11,36 g (rendimiento cuantitativo)

$C_{10}H_{10}BrClO_3$ (M= 293,546)

Valor de R_f: 0,65 (gel de sílice, diclorometano)

Producto intermedio 27:



Z27a) [2-(3-Cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]-dietil-amina

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z5a partiendo de 3-cloro-4-nitro-fenol y (2-cloro-etil)-dietil-amina.

Rendimiento: 1,25 g (79% del teórico)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 272,734)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 273/275

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 273/275 (Cl)

Valor de R_f: 0,44 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Z27b) 2-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamin

Se hidrogenó a temperatura ambiente y 3 bares una suspensión de 1,24 g (4,547 mmol) de [2-(3-cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]dietil-amina (Z27a) y 300 mg de níquel-Raney en EtOAc. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 1,10 g (rendimiento cuantitativo)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ (M= 242,751)

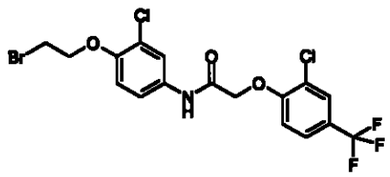
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 243/245

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 243/245 (Cl)

Valor de R_f: 0,41 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

433

Producto intermedio 28:



Z28a) N-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 7,600 g (29,850 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acético (Z2b), 4,370 g (29,850 mmol) de 4-amino-2-cloro-fenol y 10,56 g (32,840 mmol) de TBTU en 550 ml de THF absoluto se añadieron, a temperatura ambiente, 17,31 ml (98,510 mmol) de base de Hünig, y se agitó la mezcla durante 48 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, con bicarbonato sódico acuoso saturado y con NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / MeOH 99:1 → 19:1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 4,200 g (37% del teórico)

$C_{15}H_{10}Cl_2F_3NO_3$ (M= 380,153)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 380/382/384

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 380/382/384 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,58 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 19:1).

Z28b) N-[4-(2-Bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una suspensión de 1,580 g (4,156 mmol) de N-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-2-(2--cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida y 2,880 g (8,310 mmol) de carbonato potásico en 20 ml de DMF se añadió lentamente, a temperatura ambiente, una solución de 3,66 ml (41,56 mmol) de 1,2-dibromo-etano en 5 ml de DMF, y se agitó la mezcla durante 2,5 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y con NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró en vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo → diclorometano) proporcionó el producto.

Rendimiento: 1,120 g (55% del teórico)

$C_{17}H_{13}BrCl_2F_3NO_3$ (M= 487,103)

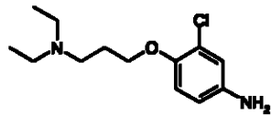
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 486/488/490/492

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 486/488/490/492 ($BrCl_2$)

434

Valor de R_f: 0,72 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 49:1).

Producto intermedio 29:



Z29a) [2-(2-Cloro-4-nitro-fenoxi)-propil]-dietil-amina

A una solución de 5,30 g (30,000 mmol) de 3-cloro-4-fluoro-nitrobenceno y 4,30 g (33,000 mmol) de 3-dietilamino-propanol en 50 ml de DMF absoluta se añadieron, a 0 °C, 1,60 g (33,000 mmol) de NaH (al 50% en aceite), y se agitó la mezcla durante 2 horas a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / EtOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 8,00 g (93% del teórico)

$C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 286,761)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Z29b) 3-Cloro-4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamin

Se hidrogenó durante 8 horas, a temperatura ambiente y 3,4 bares, una suspensión de 8,00 g (27,900 mmol) de [2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-propil]-dietil-amina (Z29a) y 0,80 g de níquel-Raney en 170 ml de MeOH. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 6,70 g (93% del teórico)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M= 256,778)

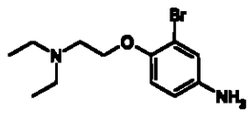
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 257/259

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 257/259 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 50:10:0,1).

435

Producto intermedio 30:



Z30a) [2-(2-Bromo-4-nitro-fenoxi)-etil]-dietil-amina

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z29a partiendo de 2-bromo-1-fluoro-4-nitro-benceno y 2-dietilamino-etanol.

Rendimiento: 0,790 g (83% del teórico)

$C_{12}H_{17}BrN_2O_3$ (M= 317,185)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 317/319

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 317/319 (Br)

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Z30b) 3-Bromo-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z29b partiendo de [2-(2--bromo-4-nitro-fenoxi)-etil]-dietil-amina (Z30a).

Rendimiento: 0,670 g (96% del teórico)

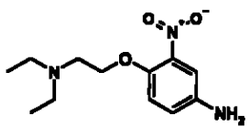
$C_{12}H_{19}BrN_2O$ (M= 287,202)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 287/289

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 287/289 (Br)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Producto intermedio 31:



Z31a) N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenil]-acetamida

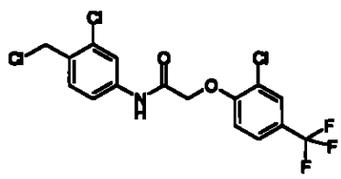
A una solución de 1,520 g (6,072 mmol) de N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida en 25 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadieron en porciones, a -10° C, 0,737 g (7,286 mmol) de nitrato potásico, y se agitó la mezcla durante 1 hora a -10 °C. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo y amoníaco acuoso

concentrado, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, y se concentraron en vacío.
Rendimiento: 1,8 g (rendimiento cuantitativo)
$C_{14}H_{21}N_3O_4$ (M= 295,341)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 296
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 296
Valor de R_f: 0,51 (Alox, diclorometano / MeOH 39:1).

Z31b) 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenilamina

Se agitó a 100 °C durante 2 horas una solución de 1,85 g (6,264 mmol) de N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenil]-acetamida (Z31a) en HCl acuoso semiconcentrado, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se alcalinizó con hielo y amoníaco acuoso concentrado, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc la fase acuosa. Se lavaron con agua las fases orgánicas reunidas, y se secaron sobre sulfato sódico.
Rendimiento: 1,38 g (87% del teórico)
$C_{12}H_{19}N_3O_3$ (M= 253,304)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 254
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 254
Valor de R_f: 0,68 (Alox, diclorometano / MeOH 39:1).

Producto intermedio 32:



Z32a) N-(3-Cloro-4-hidroximetil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 1,018 g (4,000 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acético (Z2b) y 0,46 ml (4,200 mmol) de N-metilmorfolina en 5 ml de DMF absoluta se añadieron lentamente, gota a gota y a -5 °C, 0,55 ml (4,200 mmol) de cloroformiato de isopropilo, y se continuó agitando la mezcla durante 5 minutos más. Se añadieron, a -5 °C, 0,662 g (4,200 mmol) de (4-amino-2-cloro-fenil)-metanol, se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, y luego se vertió la mezcla de

437

reacción sobre agua de hielo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 1,360 g (83% del teórico)

$C_{16}H_{12}Cl_2F_3NO_3$ (M= 394,180)

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 19:1).

Z32b) N-(3-Cloro-4-clorometil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 1,620 g (4,110 mmol) de N-(3-cloro-4-hidroximetil-fenil)-2-(2--cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z32a) en 30 ml de tolueno se añadieron 1,12 ml (16,440 mmol) de cloruro de tionilo, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 80 °C. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se recristalizó el residuo en éter/éter de petróleo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter de petróleo, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 1,100 g (65% del teórico)

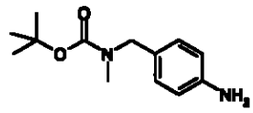
$C_{16}H_{11}Cl_3F_3NO_2$ (M= 412,626)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 412/414/416/418

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 412/414/416/418 (Cl_3)

Valor de R_f: 0,69 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Producto intermedio 33:



Z33a) Ester *t*-butílico de ácido metil-(4-nitro-bencil)-carbámico

A una solución de 13,40 g (81,00 mmol) de metil-(4-nitro-bencil)-amina en 25 ml de EtOAc se añadieron lentamente, a 0 °C, 17,68 g (81,00 mmol) de anhídrido de Boc, y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío.

Rendimiento: 21,36 g (99% del teórico)

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ (M= 266,299)

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/ EtOAc 3:7).

438

Z33b) Ester *t*-butílico de ácido (4-amino-bencil)-metil-carbámico

Se hidrogenó a temperatura ambiente y 3 bares una suspensión de 23,00 g (86,00 mmol) de éster *t*-butílico de ácido metil-(4-nitro-bencil)-carbámico (Producto intermedio Z33a) y 2,30 g de níquel-Raney en 460 ml de EtOH/EtOAc (1:1). Se separó por filtración el catalizador, se concentró en vacío el filtrado, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 1:1).

Rendimiento: 9,23 g (45% del teórico)

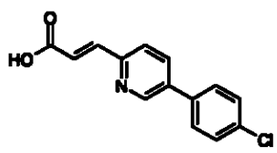
$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (M= 236,317)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 237

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 237

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 1:1).

Producto intermedio 34:



Z34a) Ester etílico de ácido (E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico

A una solución de 1,100 g (5,050 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carbaldehído en 50 ml de THF absoluto se añadieron, a temperatura ambiente, 2,000 g (5,560 mmol) de (etoxicarbonilmetilen)-trifenilfosforano, y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, éter de petróleo / EtOAc 5:1). La recristalización en éter de petróleo proporcionó el producto.

Rendimiento: 1,200 g (83% del teórico)

$C_{16}H_{14}ClNO_2$ (M= 287,748)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 288/290

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 288/290 (Cl)

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 5:1).

Z34b) Ácido (E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico

A una suspensión de 1,200 g (4,200 mmol) de éster etílico de ácido (E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico (Z34a) en 50 ml de EtOH se añadieron, a temperatura ambiente, 12,6 ml de NaOH acuoso (1 M), y se agitó la mezcla durante 1 hora. A 0 °C

439

se añadieron 12,6 ml de HCl acuoso (1 M). Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con agua, y se secó en vacío a 100 °C.

Rendimiento: 1,000 g (92% del teórico)

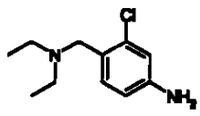
$C_{14}H_{10}ClNO_2$ (M= 259,694)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 260/262

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 260/262 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Producto intermedio 35:



Z35a) (2-Cloro-4-nitro-bencil)-dietil-amina

A una solución de 2,60 ml (25,000 mmol) de dietilamina en 50 ml de THF se añadieron 0,80 g (3,883 mmol) de 2-cloro-1-clorometil-4-nitro-benceno, y se calentó a reflujo la mezcla durante 8 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se tomó en EtOAc el residuo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío.

Rendimiento: 0,750 g (80% del teórico)

$C_{11}H_{15}ClN_2O_2$ (M= 242,707)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 243/245

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 243/245 (Cl)

Valor de R_f: 0,50 (Alox, éter de petróleo).

Z35b) 3-Cloro-4-dietilaminometil-fenilamina

Se hidrogenó durante 7,5 horas, a temperatura ambiente y 1,7 bares, una suspensión de 0,700 g (2,884 mmol) de (2-cloro-4-nitro-bencil)-dietil-amina (Z35a) y 0,400 g de níquel-Raney en 20 ml de THF. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, éter de petróleo / EtOAc 4:1).

Rendimiento: 0,510 g (83% del teórico)

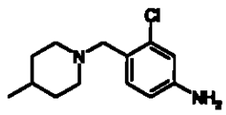
$C_{11}H_{17}ClN_2$ (M= 212,725)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 213/215

~~2440~~ 440

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 213/215 (Cl)
Valor de R_f: 0,58 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Producto intermedio 36:



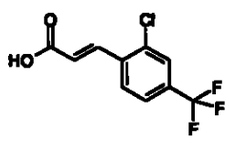
Z36a) 1-(2-Cloro-4-nitro-bencil)-4-metil-piperidina

A 2,00 ml (16,223 mmol) de 4-metilpiperidina se añadieron lentamente, a temperatura ambiente, 1,00 g (4,854 mmol) de 2-cloro-1-clorometil-4-nitro-benceno, y se agitó la mezcla durante 15 minutos más. Se añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó se secó sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío.
$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 268,746)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 269/271
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 269/271 (Cl)
Valor de R_f: 0,40 (Alox, éter de petróleo).

Z36b) 3-Cloro-4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamina

Preparada de manera análoga al Producto Intermedio Z35b partiendo de 1-(2-cloro-4-nitro-bencil)-4-metil-piperidina (Z36a). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente éter de petróleo / EtOAc 6:1 → 3:1).
Rendimiento: 0,930 g (80% del teórico)
$C_{13}H_{19}ClN_2$ (M= 238,763)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 239/241
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 239/241 (Cl)
Valor de R_f: 0,58 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Producto Intermedio 37:



441

Z37a) Ester etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico

A 21,48 g (68,69 mmol) de 2-cloro-1-yodo-4-trifluorometil-benceno y 10,45 ml (96,17 mmol) de acrilato de etilo en 100 ml de acetonitrilo se añadieron 0,157 g (0,686 mmol) de acetato de paladio(II), 0,800 g (2,550 mmol) de tri-*o*-tolilfosfina y 23,94 ml (171,73 mmol) de trietilamina, y se calentó a reflujo la mezcla durante 6 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se trituró con EtOAc el residuo. Se separó por filtración el precipitado, y se secó en alto vacío. El producto bruto fue empleado en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 19,1 g (rendimiento cuantitativo)

$C_{12}H_{10}ClF_3O_2$ (M= 278,661)

Valor de R_f: 0,65 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 6:1).

Z37b) Acido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico

A una solución de 19,1 g (68,61 mmol) de éster etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37a) en 100 ml de EtOH se añadió lentamente una solución de 5,80 g (145,00 mmol) de NaOH en 30 ml de agua, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó en vacío EtOH, se lavó con EtOAc la fase acuosa, y se acidificó con HCl acuoso semiconcentrado hasta pH 1. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 15,80 g (92% del teórico)

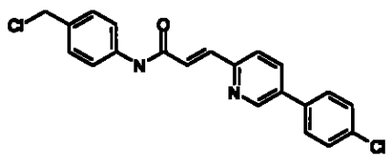
$C_{10}H_6ClF_3O_2$ (M= 250,606)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 249/250

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 249/250 (Cl)

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Producto intermedio 38:



Z38a) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-*N*-(4-hidroximetil-fenil)-acrilamida

A una solución de 0,180 g (0,690 mmol) de ácido (E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico (Z34b) y 80 µl (0,720 mmol) de N-metilmorfolina en 5 ml de DMF absoluta se añadieron gota a gota, a -6 °C, 90 µl (0,720 mmol) de cloroformiato de isobutilo, y

442

se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadieron 90 mg (0,720 mmol) de alcohol 4-amino-bencílico, y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se vertió sobre agua la mezcla de reacción, y se separó por filtración el precipitado. Se suspendió en tolueno el precipitado, se concentró en vacío, y a continuación se trituró con éter y se secó en vacío a 80 °C.

Rendimiento: 0,210 g (83% del teórico)

$C_{21}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 364,835)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 365/367

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 365/367 (Cl)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / HOAC 90:10:0,1).

Z38b) (E)-*N*-(4-Clorometil-fenil)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrilamida

A una suspensión de 0,190 g (0,520 mmol) de (E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-*N*-(4-hidroximetil-fenil)-acrilamida (Z38a) en 20 ml de diclorometano se añadieron 50 µl (0,680 mmol) de cloruro de tionilo, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 50 µl más de cloruro de tionilo, y nuevamente se agitó durante 3 horas. Se evaporó en vacío el disolvente, se tomó por dos veces el residuo en tolueno, y se concentró en vacío. Se obtuvo el producto bruto como sal de HCl, y se empleó en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,132 g (60% del teórico)

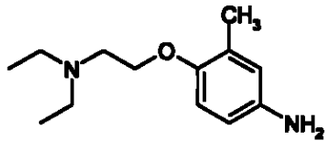
$C_{21}H_{16}Cl_2N_2O$ * HCl (M= 419,741)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 383/385/387

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 383/385/387 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,90 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Producto intermedio 39:



Z39a) Dietil-[2-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina

A una solución de 2,70 g (17,4 mmol) de 2-fluoro-5-nitro-tolueno y 2,54 ml (19,2 mmol) de 2-dietilaminoetanol en 50 ml de DMF se añadieron, bajo atmósfera de argón y a 0 °C, 0,92 g (19,2 mmol) de hidruro de sodio (al 50 por ciento en aceite), y

443

se agitó la mezcla durante 2 horas a 0 °C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente, se tomó el residuo en acetato de etilo, y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío. Después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol 9:1 como eluyente.

Rendimiento: 3,1 g (71% del teórico)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M= 252,31)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 253

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 253

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Z39b) 4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-metil-fenilamina

Se disolvieron 3,10 g (12,3 mmol) de dietil-[2-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina en 250 ml de acetato de etilo, se añadieron 0,55 g de níquel-Raney, y se hidrogenó la mezcla durante 36 horas a 3,4 bares y temperatura ambiente. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 2,70 g (99% del teórico)

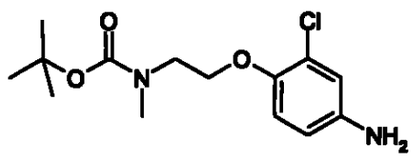
$C_{13}H_{22}N_2O$ (M= 222,33)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 223

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 223

Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1)

Producto intermedio 40:



Z40a) N-*t*-Butoxicarbonil-N-metil-[2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio 29a partiendo de 2,00 g (11,4 mmol) de 3-cloro-4-fluoro-nitrobenceno, 2,10 g (12,0 mmol) de N-*t*-butoxicarbonil-N-metil-aminoetanol y 820 mg (17,1 mmol) de hidruro de sodio (al 50 por ciento en aceite).

Rendimiento: 3,77 g (100 % del teórico)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_5$ (M= 330,77)

Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 4:1)

444

Z40b) 4-(N-*t*-Butoxicarbonil-2-metilamino-etoxi)-3-cloro-fenilamina

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio 29b partiendo de 4,19 g (12,7 mmol) de N-*t*-butoxicarbonil-N-metil-[2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]--amina mediante hidrogenación con 500 mg de níquel-Raney a 3 bares.

Rendimiento: 3,68 g (94 % del teórico)

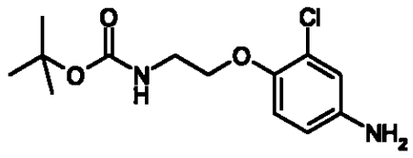
$C_{14}H_{21}ClN_2O_3$ (M= 300,78)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 301/303

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 301/303

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, diclorometano/metanol 19:1)

Producto intermedio 41:



Z41a) N-*t*-Butoxicarbonil-[2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio 29a partiendo de 2,00 g (11,4 mmol) 3-cloro-4-fluor-nitrobenceno, 1,85 ml (12,0 mmol) N-*t*-butoxicarbonil-aminoetanol y 820 mg (17,1 mmol) de hidruro de sodio (al 50 por ciento en aceite).

Rendimiento: 2,25 g (62 % del teórico)

$C_{13}H_{17}ClN_2O_6$ (M= 316,74)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 315/317

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 315/317

Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 4:1)

Z41b) 4-(N-*t*-Butoxicarbonil-2-amino-etoxi)-3-cloro-fenilamina

Se obtuvo el producto de manera análoga al Producto intermedio 29b partiendo de 2,25 g (7,10 mmol) de N-*t*-butoxicarbonil-[2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-etil]-amina mediante hidrogenación con 500 mg de níquel-Raney a 3 bares.

Rendimiento: 1,95 g (81 % del teórico)

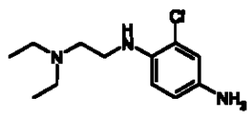
$C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ (M= 286,76)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 287/289

445

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 287/289
Valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, diclorometano/metanol 19:1)

Producto intermedio 42:



Z42a) *N'*-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-*N*,*N*-dietil-etano-1,2-diamina

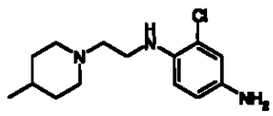
A una solución de 4,96 ml (34,160 mmol) de N^1,N^1-dietil-etano-1,2-diamina en 64 ml de DMF se añadieron 9,440 g (34,120 mmol) de carbonato potásico y se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 6,120 g (68,240 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno, y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre sobre agua de hielo, se separó por filtración el precipitado, y se purificó mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, diclorometano / MeOH 49:1).
Rendimiento: 9,20 g (99 % del teórico)
$C_{12}H_{18}ClN_3O_2$ (M= 271,749)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 272/274
Valor de R_f: 0,72 (Alox, diclorometano/metanol 49:1)

Z42b) 2-Cloro-N^1-(2-dietilamino-etil)-benceno-1,4-diamina

Se hidrogenó durante 7 horas, a 1,4 bares de presión de hidrógeno, una suspensión de 8,850 g (32,570 mmol) de *N'*-(2-cloro-4-nitro-fenil)-*N*,*N*-dietil-etano-1,2--diamina y 4,00 g de níquel-Raney en 200 ml de THF. Se separó por filtración el catalizador, se concentró en vacío el filtrado, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente diclorometano / MeOH 100:0 → 24:1).
Rendimiento: 6,150 g (78 % del teórico)
$C_{12}H_{20}ClN_3$ (M= 241,766)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 242/244
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 242/244
Valor de R_f: 0,62 (Alox, diclorometano/metanol 49:1)

446

Producto intermedio 43:



Z43a) Ester *t*-butílico de ácido [2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-carbámico

Se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente una solución de 10,00 g (43,280 mmol) de éster *t*-butílico de ácido (2-bromo-etil)-carbámico y 11,60 ml (96,000 mmol) de 4-metil-piperidina en 100 ml de diclorometano. Se filtró el producto bruto sobre óxido de aluminio (neutro, actividad II-III, diclorometano / MeOH 49:1), y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 6,150 g (78 % del teórico)

$C_{13}H_{26}N_2O_2$ (M= 242,364)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 243

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 243

Valor de R_f: 0,65 (Alox, diclorometano/metanol 19:1)

Z43b) Bis-trifluoroacetato de 2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamina

A una solución de 8,500 g (35,070 mmol) de éster *t*-butílico de ácido [2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-carbámico en 100 ml de diclorometano se añadieron a temperatura ambiente 11,56 ml (150 mmol) de TFA, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se agitó el residuo con éter. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter, y se secó en alto vacío. Se obtuvo el producto como sal de bis-trifluoroacetato.

Rendimiento: 12,10 g (93 % del teórico)

$C_8H_{18}N_2 * 2\ C_2HF_3O_2$ (M= 370,295)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 143

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 143

Z43c) (2-Cloro-4-nitro-fenil)-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-amina

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z42a partiendo de 12,02 g (32,450 mmol) de bis-trifluoroacetato de 2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamina, 5,810 g (32,450 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno y 17,94 g (129,64 mmol) de carbonato potásico.

Rendimiento: 8,85 g (92% del teórico)

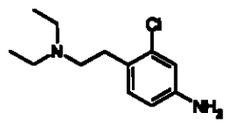
447

$C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ (M= 297,787)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 298/300

Z43d) 2-Cloro-N^1-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-benceno-1,4-diamina

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z42b partiendo de 8,715 g (29,270 mmol) de (2-cloro-4-nitro-fenil)-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-amina.
Rendimiento: 7,00 g (89 % del teórico)
$C_{14}H_{22}ClN_3$ (M= 267,805)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 268/280
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 268/280 (Cl)
Valor de R_f: 0,60 (Alox, diclorometano/Metanol 49:1)

Producto intermedio 44:



Z44a) Cloruro de (2-cloro-4-nitro-fenil)-acetilo

Se calentó a reflujo durante 2 horas una suspensión de 8,100 g (37,571 mmol) de ácido (2-cloro-4-nitro-fenil)-acético en 40 ml de cloruro de tionilo, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró en vacío. El producto bruto fue empleado en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.
Rendimiento: 8,80 g (rendimiento cuantitativo)
$C_8H_5Cl_2NO_3$ (M= 234,040)

Z44b) 2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-*N*,*N*-dietil-acetamida

A una solución de 5,67 ml (54,000 mmol) de dietilamina en 50 ml de EtOAc se añadió lentamente, gota a gota y a 0 °C, una solución de 3,20 g (13,673 mmol) de cloruro de (2-cloro-4-nitro-fenil)-acetilo en 50 ml de EtOAc, después se retiró el baño refrigerante, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua y con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío.
Rendimiento: 3,70 g (rendimiento cuantitativo)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_3$ (M= 270,718)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 271/273
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 271/273 (Cl)
Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 1:1)

Z44c) [2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-etil]-dietil-amina

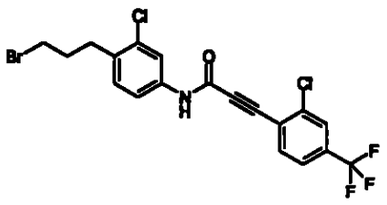
A una solución de 3,702 g (13,673 mmol) de 2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-*N*,*N*-dietil--acetamida en 130 ml de THF se añadieron, a temperatura ambiente, 65 ml (65,000 mmol) de borano (1 M en THF), y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se añadieron al residuo 15 ml de MeOH y 15 ml de HCl acuoso semiconcentrado, y se calentó durante 15 minutos a 100 °C. Se añadió agua, se alcalinizó con solución acuosa de carbonato sódico, y se extrajo con AcOEt la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas con agua y con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente éter de petróleo / EtOAc 8:1 → 4:1).
Rendimiento: 2,10 g (60% del teórico)
$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ (M= 256,734)
Valor de R_f: 0,63 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 3:1)

Z44d) 3-Cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenilamina

Se hidrogenó durante 2,5 horas, a temperatura ambiente y 1,7 bares de presión de hidrógeno, una suspensión de 2,00 g (7,790 mmol) de [2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-etil]--dietil-amina y 0,80 g de níquel-Raney en THF. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.
Rendimiento: 3,70 g (rendimiento cuantitativo)
$C_{12}H_{19}ClN_2$ (M= 226,752)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 227/229
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 227/229 (Cl)

449

Producto intermedio 45:



Z45a) 3-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-prop-2-in-1-ol

A 5,013 g (21,200 mmol) de 4-bromo-3-cloronitrobenceno, 8,72 ml (63,000 mmol) de trietilamina, 1,265 g (1,800 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)--paladio(II) y 0,343 g (1,800 mmol) de yoduro de cobre(I) en 50 ml de acetonitrilo se añadieron, bajo argón, 1,059 ml (18,000 mmol) de alcohol propargílico, y se agitó la mezcla durante 4 horas a reflujo. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró en vacío el filtrado. Se disolvió en EtOAc el residuo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1) y trituración con éter de petróleo.

Rendimiento: 2,550 g (67% del teórico)

$C_9H_6ClNO_3$ (M= 211,606)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 211/213

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 211/213 (Cl)

Valor de R_f: 0,38 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 50:1)

Z45b) 3-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-propan-1-ol

Se hidrogenó durante 12 horas, a temperatura ambiente y 1,7 bares de presión de hidrógeno, una suspensión de 1,25 g (6,808 mmol) de 3-(2-cloro-4-nitro-fenil)-prop--2-in-1-ol y 1,00 g de níquel-Raney en 50 ml de THF. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 1,26 g (rendimiento cuantitativo)

$C_9H_{12}ClNO$ (M= 185,655)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 186/188

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 186/188 (Cl)

Valor de R_f: 0,33 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 19:1)

Z45c) (*E*)-*N*-[3-Cloro-4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)--acrilamida

Preparada de manera análoga al Producto intermedio Z32a partiendo de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 3-(2-cloro-4-nitro-fenil)-propan-1--ol. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 1:1).

Rendimiento: 1,800 g (63% del teórico)

$C_{19}H_{16}Cl_2F_3NO_2$ (M= 418,246)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 418/420/422

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 418/420/422 (Cl_2)

Z45d) (E)-*N*-[4-(3-Bromo-propil)-3-cloro-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)--acrilamida

A una suspensión de 0,836 g (2,000 mmol) de (E)-*N*-[3-cloro-4-(3-hidroxi--propil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida y 0,730 g (2,200 mmol) de tetrabromometano en 10 ml de diclorometano se añadieron en porciones 0,577 g (2,200 mmol) de trifenilfosfina, y se agitó la mezcla durante 48 horas a temperatura ambiente. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano), y se trituró el residuo con éter de petróleo.

Rendimiento: 0,620 g (64% del teórico)

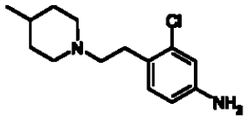
$C_{19}H_{15}BrCl_2F_3NO$ (M= 481,143)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 480/482/484/486

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 480/482/484/486 ($BrCl_2$)

Valor de R_f: 0,81 (gel de sílice, diclorometano)

Producto intermedio 46:



Z46a) 2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-1-(4-metil-piperidin-1-il)-etanona

Preparada de manera análoga al Producto intermedio Z44b partiendo de cloruro de (2-cloro-4-nitro-fenil)-acetilo (Z44a) y 4-metilpiperidina.

Rendimiento: 1,050 g (77% del teórico)

451

$C_{14}H_{17}ClN_2O_3$ (M= 296,756)
Valor de R_f: 0,51 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 1:1)

Z46b) 1-[2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-etil]-4-metil-piperidina

Preparada de manera análoga al Producto intermedio Z44c partiendo de (2-cloro-4-nitro-fenil)-1-(4-metil-piperidin-1-il)-etanona. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente éter de petróleo / EtOAc 8:1→ 6:1).
Rendimiento: 0,820 g (57% del teórico)
$C_{14}H_{19}ClN_2O_2$ (M= 282,773)
Valor de R_f: 0,73 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 2:1)

Z46c) 3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamina

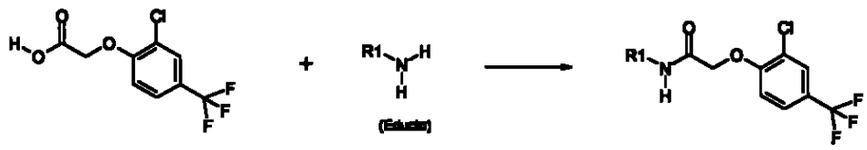
Preparada de manera análoga al Producto intermedio Z44d partiendo de 1-[2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-etil]-4-metil-piperidina.
Rendimiento: 0,820 g (57% del teórico)
$C_{14}H_{21}ClN_2$ (M= 252,790)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 253/255
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 253/255 (Cl)

Metódica general I (copulación con TBTU):

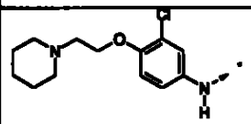
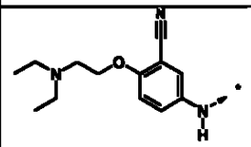
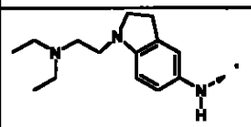
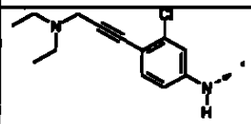
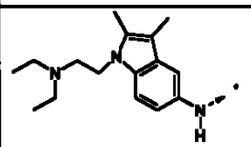
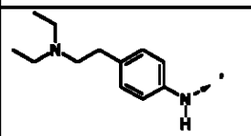
A una solución del ácido carboxílico (1,0 eq.) en THF ó en DMF se añaden sucesivamente trietilamina (1,5 eq.) o base de Hünig (1,5 eq.) y TBTU (1,0-1,5 eq.). Dependiendo del ácido carboxílico se agita la mezcla durante 10 minutos – 12 horas a una temperatura entre la ambiente y 40°C, antes de añadir la amina (1,0 eq.). Se agita la reacción durante un tiempo de 30 minutos - 24 horas entre la temperatura ambiente y 40°C, antes de añadir solución semisaturada de $NaHCO_3$. Tras extraer la fase acuosa con EtOAc se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio; la purificación adicional se efectúa mediante cromatografía en columna o cristalización. La reacción se puede llevar a cabo también en un aparato automático de síntesis Chemspeed.

452

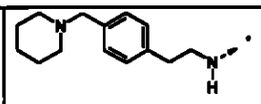
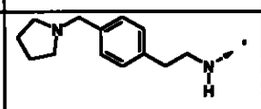
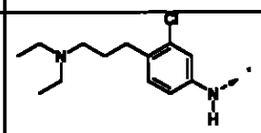
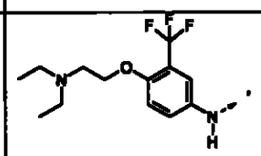
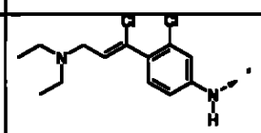
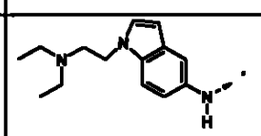
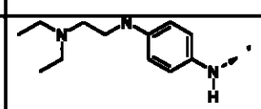
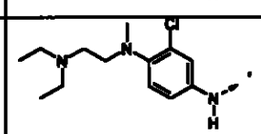
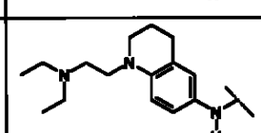
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con la metódica general I:



estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio de la fórmula parcial R^1-NH-, y los respectivos eductos de ácido carboxílico por medio de la referencia al correspondiente número de ejemplo del producto intermedio.

Ejem-plo	R^1NH-	Educto	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
1		Z10	$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	491/493 $[M+H]^+$	0,45 (A)	44
2		Z11b	$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3$	470/472 $[M+H]^+$	0,36 (A)	64
3		Z12b	$C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_2$	470/472 $[M+H]^+$	0,22 (A)	44
4		Z13b	$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$	473/475/477 $[M+H]^+$	0,42 (A)	21
5		Z14b	$C_{25}H_{28}ClF_3N_3O_2$	496/498 $[M+H]^+$	0,30 (A)	48
6		Bibl.	$C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_2$	429/431 $[M+H]^+$	0,33 (A)	36

453

7		Z24b	$C_{23}H_{28}ClF_3N_2O_2$	455/457 $[M+H]^+$	0,46 (A)	50
8		Z23f	$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$	441/443 $[M+H]^+$	0,37 (A)	46
9		Z15	$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$	477/479/481 $[M+H]^+$	0,22 (A)	31
10		Z16b	$C_{22}H_{23}ClF_6N_2O_3$	513/515 $[M+H]^+$	0,27 (A)	39
11		Z17	$C_{22}H_{22}Cl_3F_3N_2O_2$	509/11/13/ /15 $[M+H]^+$	0,48 (A)	1
12		Z18b	$C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_2$	468/470 $[M+H]^+$	0,63 (A)	1
13		Z19b	$C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_2$	444/446 $[M+H]^+$	0,35 (A)	35
14		Z20b	$C_{22}H_{26}Cl_2F_3N_3O_2$	492/494/496 $[M+H]^+$	0,46 (A)	49
15		Z21b	$C_{24}H_{28}ClF_3N_3O_2$	484/486 $[M+H]^+$	0,86 (B)	42

Bibl.: conocido en la bibliografía

Eluyente: A) diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1

B) EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1

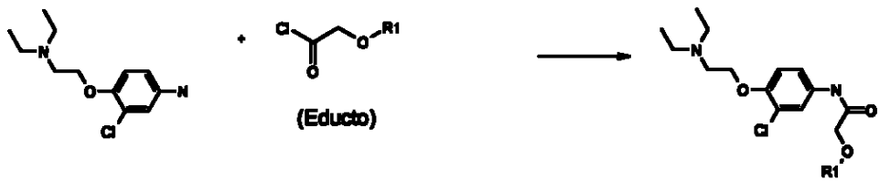
5

454

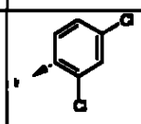
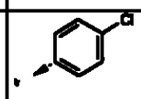
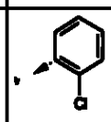
Metódica general II:

A una solución de 1,0 eq. de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina y 4,5-6,0 eq. de trietilamina en THF se añade lentamente, gota a gota y a 5°C, una solución de 1,0 eq. de cloruro de ácido en THF. Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a 25-30°C, se filtra, y se lava con THF. Se concentra el filtrado en vacío y se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna. Se disuelve el producto intermedio en acetonitrilo, se acidifica con HCl etéreo, y se precipita con éter. La purificación ulterior se efectúa mediante recristalización.

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con la metódica general II:

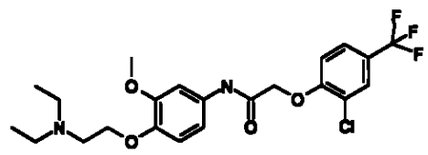


estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R^1. Los eductos de amina respectivos están disponibles comercialmente y/o son conocidos en la bibliografía.

Ejemplo	R^1	Fórmula empírica	Punto de fusión	Rendimiento (%)
16		$C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_3$ x HCl	186-188°C	63
17		$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$ x HCl	171-172°C	62
18		$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$ x HCl	183-185°C	63

455

Ejemplo 19:



19) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-*N*-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]--acetamida

A una solución de 185 mg (0,73 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acético (véase el Producto intermedio Z2b) en 5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 171 mg (0,82 mmol) de CDI y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 50°C. Después se añadieron 0,1 ml (0,73 mmol) de trietilamina y 200 mg (0,73 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina (véase el Producto intermedio Z6b) y se agitó la solución durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vertió la solución de reacción sobre agua, y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Tras filtrar se secó el residuo en una estufa de secado por aire circulante.

Rendimiento: 170 mg (49 % del teórico)

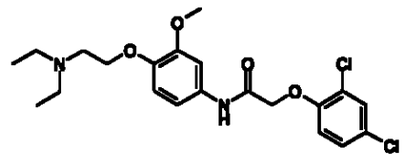
$C_{22}H_{28}ClF_3N_2O_4$ (M = 474,912)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 475/477

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477 (Cl)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 20:



20) 2-(2,4-Dicloro-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-acetamida

A una solución de 66 mg (0,278 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi--fenilamina (Producto intermedio Z6b) y 96 µl (0,56 mmol) de etil-diisopropilamina en 1,5 ml de diclorometano absoluto se añadió una solución de 70 mg (0,290 mmol) de cloruro de (2,4-dicloro-fenoxi)-acetilo en 0,5 ml de diclorometano, y se agitó la mezcla

456

durante 15 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Rendimiento: 77 mg (61 % del teórico)

$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$ (M = 441,358)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 441/443/445

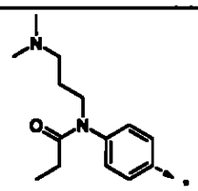
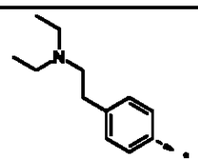
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 441/443/445

Valor de R_f: 0,32 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

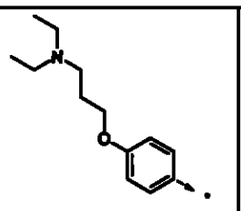
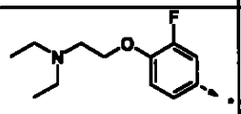
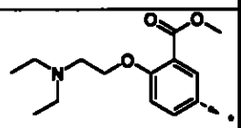
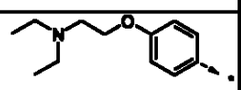
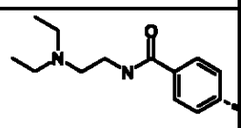
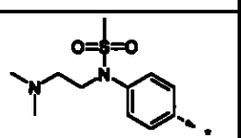
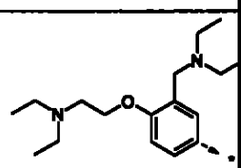
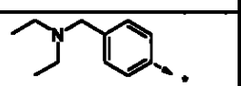
De manera análoga al Ejemplo 20 se prepararon los siguientes compuestos:



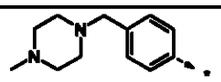
estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R y los eductos respectivos por medio de la referencia al correspondiente número de Ejemplo del Producto intermedio. o bien se indica que son conocidos a partir de la bibliografía (Bibl.).

Ejemplo	R	Educto	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
21		Bibl.	$C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_3$	452/454/457 $[M+H]^+$	0,12 (A)	65 %
22		Bibl.	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2$	395/397/399 $[M+H]^+$	0,38 (A)	46 %

457

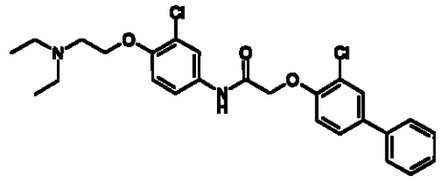
23		Bibl.	$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0,31 (A)	69 %
24		Z8b	$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433 $[M+H]^+$	0,34 (A)	66 %
25		Z7b	$C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$	469/471/473 $[M+H]^+$	0,30 (A)	40 %
26		Z5b	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3$	411/413/415 $[M+H]^+$	0,33 (A)	89 %
27		Bibl.	$C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_3$	438/440/442 $[M+H]^+$	0,28 (A)	52 %
28		Z23c	$C_{19}H_{23}Cl_2N_3O_4S$	460/462 $[M+H]^+$	0,40 (A)	36 %
29		Z9c	$C_{25}H_{39}Cl_2N_3O_3$	496/498/500 $[M+H]^+$	0,21 (A)	84 %
30		Bibl.	$C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$	381/383 $[M+H]^+$	0,48 (A)	35 %

458

31		Bibl.	$C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$	408/410/412 $[M+H]^+$	0,35 (A)	40 %

Valor de R_f: A= (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)
B= (gel de sílice, EtOAc)

Ejemplo 32:



32) 2-(3-Cloro-bifenil-4-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

A una solución de 70 mg (0,159 mmol) de hidrobromuro de 2-bromo-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida (Producto intermedio Z1c) y 64 mg (0,314 mmol) de 3-cloro-bifenil-4-ol en 1 ml de DMF absoluta se añadieron 65 mg (0,47 mmol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 40 °C y durante 15 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano la mezcla de reacción, se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, y se secó sobre sulfato magnésico. La cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 51 mg (67 % del teórico)

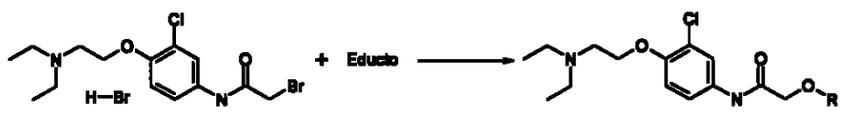
$C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_3$ (M = 487,431)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 487/489/491

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 487/489/491 (Cl_2)

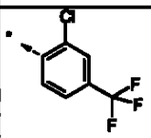
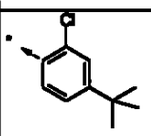
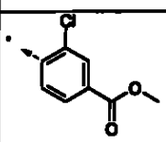
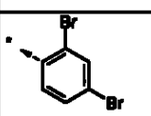
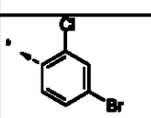
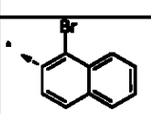
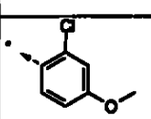
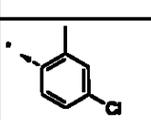
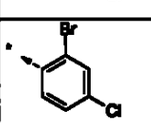
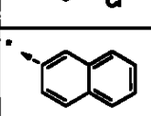
Valor de R_f: 0,43 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

De manera análoga al Ejemplo 32 se prepararon los siguientes compuestos:

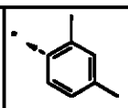
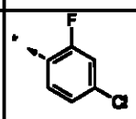
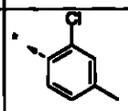
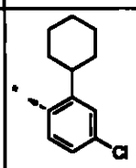
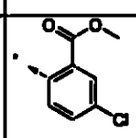
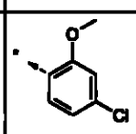
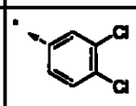
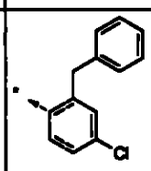
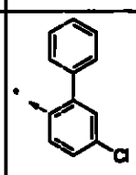
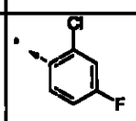
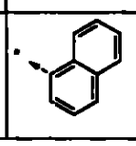


~~460~~ 459

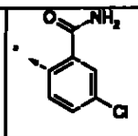
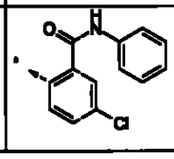
estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R, y pudiéndose conseguir en el comercio los eductos respectivos.

Ejemplo	R	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
33		$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	479/481/483 $[M+H]^+$	0,34 (A)	67 %
34		$C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_3$	467/469/471 $[M+H]^+$	0,31 (A)	63 %
35		$C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_5$	469/471/473 $[M+H]^+$	0,30 (A)	80 %
36		$C_{20}H_{23}Br_2ClN_2O_3$	533/535/537 $[M+H]^+$	0,31 (A)	82 %
37		$C_{20}H_{23}BrCl_2N_2O_3$	489/491/495/ 495 $[M+H]^+$	0,25 (A)	74 %
38		$C_{24}H_{28}BrClN_2O_3$	505/507/509 $[M+H]^+$	0,36 (A)	80 %
39		$C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$	441/443/445 $[M+H]^+$	0,38 (A)	60 %
40		$C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0,31 (A)	85 %
41		$C_{20}H_{23}BrCl_2N_2O_3$	489/491/493/ 495 $[M+H]^+$	0,32 (A)	57 %
42		$C_{24}H_{27}ClN_2O_3$	427/429 $[M+H]^+$	0,31 (A)	78 %

460

43		$C_{22}H_{29}ClN_2O_3$	405/407 $[M+H]^+$	0,30 (A)	73 %
44		$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433 $[M+H]^+$	0,26 (A)	74 %
45		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0,19 (A)	54 %
46		$C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3$	493/495/497 $[M+H]^+$	0,24 (A)	62 %
47		$C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_5$	469/471/473[M+H]$^+$	0,25 (A)	68 %
48		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$	441/443/445 $[M+H]^+$	0,31 (A)	80 %
49		$C_{20}H_{23}Cl_3N_2O_3$	445/447/449/ 451[M+H]$^+$	0,26 (A)	66 %
50		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505[M+H]$^+$	0,36 (A)	93 %
51		$C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_3$	487/489/491[M+H]$^+$	0,36 (A)	83 %
52		$C_{20}H_{23}Cl_2FN_2O_3$	429/431/433[M+H]$^+$	0,36 (A)	64 %
53		$C_{24}H_{27}ClN_2O_3$	427/429 $[M+H]^+$	0,32 (A)	84 %

461

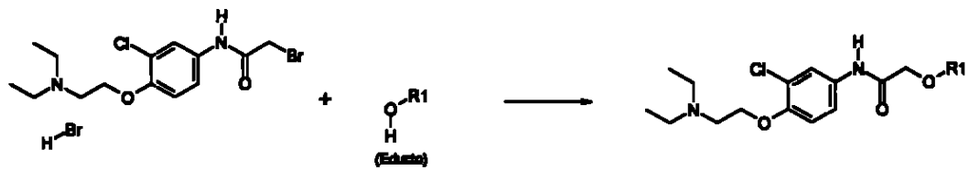
54		$C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4$	454/456/458[$M+H]^+$	0,08 (A)	72 %
55		$C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_4$	530/532/534[$M+H]^+$	0,23 (A)	48 %

Valor de R_f: A= (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Metódica general III (alquilación de fenoles I):

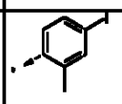
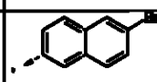
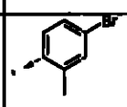
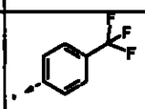
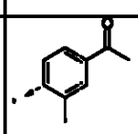
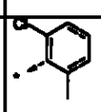
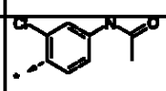
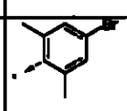
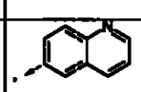
A una solución del bromuro de alquilo (véase el Producto intermedio Z1c) (1,0 eq.) en DMF se añaden sucesivamente fenol (2,0 eq.) y carbonato potásico (3,0-5,0 eq.). Se agita la mezcla durante 48-72 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, antes de verterla sobre agua. Tras extraer con EtOAc la fase acuosa, se seca sobre sulfato magnésico la fase orgánica. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio; la purificación adicional se efectúa mediante cromatografía en columna o recristalización.

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con esta metódica general III:



estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R1, y pudiéndose conseguir en el comercio los eductos respectivos.

462

Ejemplo	R1	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
56		$C_{21}H_{26}ClIN_2O_3$	517/519 $[M+H]^+$	0,32 (A)	47
57		$C_{24}H_{26}BrClN_2O_3$	505/507/509 $[M+H]^+$	0,42 (A)	20
58		$C_{21}H_{27}BrClN_2O_3$	469/471/473 $[M+H]^+$	0,33 (A)	49
59		$C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_3$	445/447 $[M+H]^+$	0,32 (A)	56
60		$C_{23}H_{29}ClN_2O_4$	433/435 $[M+H]^+$	0,37 (A)	23
61		$C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3$	425/427/429 $[M+H]^+$	0,42 (A)	24
62		$C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_4$	468/470/472 $[M+H]^+$	0,26 (A)	21
63		$C_{22}H_{26}BrClN_2O_3$	483/485/487 $[M+H]^+$	0,32 (A)	48
64		$C_{23}H_{26}ClN_3O_3$	428/430 $[M+H]^+$	0,23 (A)	12

Eluyente: A) diclorometano / MeOH / amoníaco = 90:10:1

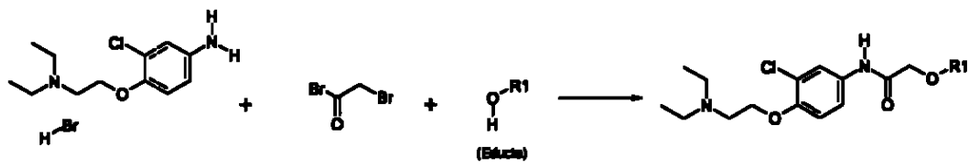
Metódica general IV (alquilación de fenoles II):

A una solución de la anilina (véase el Producto intermedio Z1b) (1,0 eq.) en DMF se añade gota a gota, a -10°C, bromuro de bromoacetilo (1,0 eq.) en dioxano. A continuación se calienta hasta la temperatura ambiente, y se añaden sucesivamente fenol (1,0 eq.) en DMF y *t*-butóxido potásico (2,0 eq.) en *t*-butanol. Se calienta la

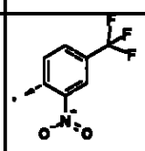
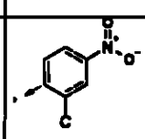
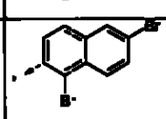
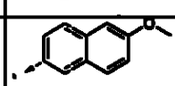
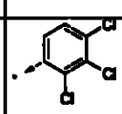
463

mezcla durante 4 horas a 80°C. Se elimina DMF en vacío, y se disuelve el residuo en EtOAc. Se lava la solución en acetato, una vez con solución de K_2CO_3 al 10%, y después dos veces con agua. Se elimina el EtOAc en vacío. La purificación adicional se efectúa mediante cromatografía en columna.

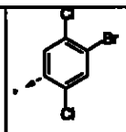
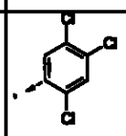
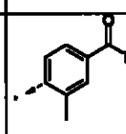
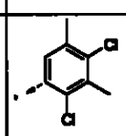
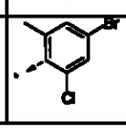
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con la metódica general IV:



estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R1, y pudiéndose conseguir en el comercio los eductos respectivos.

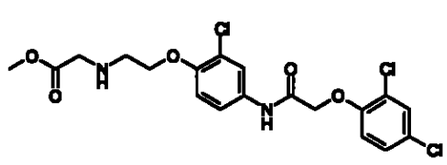
Ejemplo	R1	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
65		$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_5$	490/492 $[M+H]^+$	0,24 (A)	6
66		$C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_5$	456/458/460 $[M+H]^+$	0,28 (A)	7
67		$C_{24}H_{25}Br_2ClN_2O_5$	583/85/87/89 $[M+H]^+$	0,50 (A)	7
68		$C_{25}H_{29}ClN_2O_4$	455/457 $[M+H]^+$	0,24 (A)	13
69		$C_{20}H_{22}Cl_4N_2O_3$	479/81/83/85/87 $[M+H]^+$	0,28 (A)	10

464

70		$C_{20}H_{22}BrCl_3N_2O_3$	521/23/25/ 27 $[M+H]^+$	0,28 (A)	10
71		$C_{20}H_{22}Cl_4N_2O_3$	477/79/81/ 83 $[M+H]^+$	0,23 (A)	8
72		$C_{22}H_{27}ClN_2O_4$	419/421 $[M+H]^+$	0,25 (A)	5
73		$C_{22}H_{27}Cl_3N_2O_3$	473/75/77/ 79 $[M+H]^+$	0,31 (A)	8
74		$C_{21}H_{25}BrCl_2N_2O_3$	503/05/07/ 09 $[M+H]^+$	0,28 (A)	8

Eluyente: A) diclorometano / MeOH / amoníaco = 90:10:1

Ejemplo 75:



75) Ester metílico de ácido (2-[2-cloro-4-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi]--etilamino)-acético

A una suspensión de 45 mg (0,36 mmol) de hidrocloruro de éster metílico de ácido amino-acético en 2 ml de diclorometano / THF (1:1) se añadieron 75 µl (0,54 mmol) de trietilamina y 70 mg (0,18 mmol) de N-[3-cloro-4-(2-oxo-etoxi)-fenil]-2--(2,4-dicloro-fenoxi)-acetamida. Se añadieron 114 mg (0,54 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de solución acuosa 2 N de carbonato sódico, y se extrajo exhaustivamente con cloroformo la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, se concentraron en vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc / MeOH 9:1).

465

Rendimiento: 71 mg (78 % del teórico)

$C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_5$ (M = 461,733)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 461/463/465/467

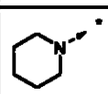
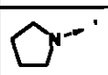
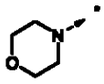
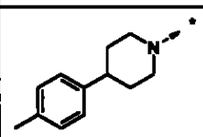
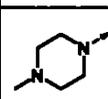
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 461/463/465/467 (Cl_3)

Valor de R_f: 0,32 (gel de sílice, EtOAc)

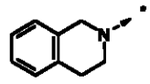
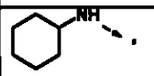
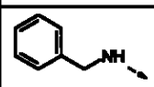
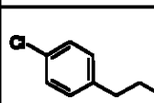
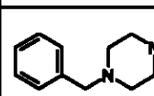
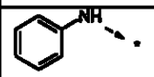
Los siguientes compuestos fueron preparados de manera análoga al Ejemplo 75:



estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R, y pudiéndose conseguir en el comercio los eductos respectivos.

Ejemplo	R	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
76		$C_{21}H_{23}Cl_3N_2O_3$	457/459/461/463 $[M+H]^+$	0,30 (A)	66 %
77		$C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_3$	443/445/447/449 $[M+H]^+$	0,28 (A)	70 %
78		$C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_4$	459/461/463/465 $[M+H]^+$	0,18 (B)	72 %
79		$C_{28}H_{29}Cl_3N_2O_3$	547/549/551/553 $[M+H]^+$	0,19 (B)	52 %
80		$C_{21}H_{24}Cl_3N_3O_3$	472/474/476/478 $[M+H]^+$	0,31 (A)	66 %
81		$C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_3$	460/462/464/466 $[M+H]^+$	0,19 (A)	42 %

466

82		$C_{25}H_{23}Cl_3N_2O_3$	505/507/509/511 $[M+H]^+$	0,61 (B)	78 %
83		$C_{22}H_{25}Cl_3N_2O_3$	471/473/475/477 $[M+H]^+$	0,41 (B)	64 %
84		$C_{23}H_{21}Cl_3N_2O_3$	479/481/483/485 $[M+H]^+$	0,16 (B)	69 %
85		$C_{28}H_{30}Cl_3N_2O_3$	583/585/587/589 $[M+H]^+$	0,51 (B)	56 %
86		$C_{27}H_{28}Cl_3N_3O_3$	548/550/552/554 $[M+H]^+$	0,10 (B)	82 %
87		$C_{22}H_{19}Cl_3N_2O_3$	465/467/469/471 $[M+H]^+$	0,51 (C)	58 %

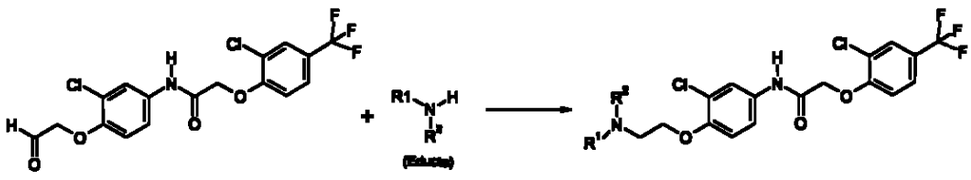
Valor de R_f: A= (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)
B= (gel de sílice, EtOAc)
C= (gel de sílice, EtOAc / hexano 1:1)

Metódica general V (aminación reductora):

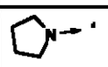
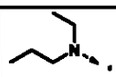
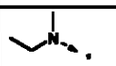
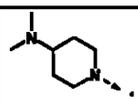
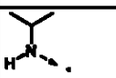
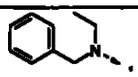
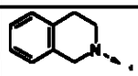
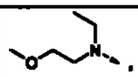
A una solución del aldehído (véase el Producto intermedio Z3d) (1,0 eq.) y amina (2,0 eq.) en THF se añade ácido clorhídrico concentrado (2,0 eq.) o bien se ajusta con ácido acético glacial un valor de pH entre 4 y 6. Se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se añade cianoborohidruro de sodio (2,0 eq.) en THF o bien triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 eq.). Dependiendo de la amina, se agita la mezcla de reacción a una temperatura desde la ambiente hasta 60°C durante un tiempo desde 30 minutos hasta 24 horas, antes de añadir solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Tras extraer con éter la fase acuosa, se seca con sobre sulfato magnésico la fase orgánica. Se elimina el disolvente en un evaporador rotatorio; la purificación adicional se efectúa mediante cromatografía en columna o cristalización.

46T

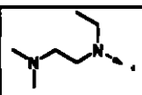
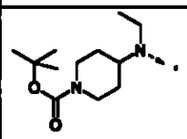
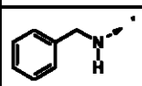
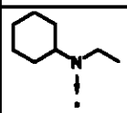
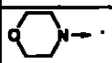
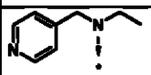
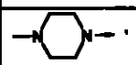
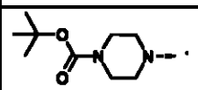
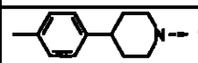
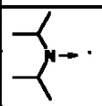
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con la metódica general V:



estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R^1R^2N-, y pudiéndose conseguir en el comercio, o siendo conocidos en la bibliografía, los eductos respectivos.

Ejemplo	R^1R^2N-	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
88		$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	477/479/481 $[M+H]^+$	0,13 (A)	27
89		$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$	493/495/497 $[M+H]^+$	0,26 (B)	8
90		$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	465/67/69 $[M+H]^+$	0,25 (B)	4
91		$C_{24}H_{26}Cl_2F_3N_3O_3$	534/536 $[M+H]^+$	0,10 (B)	30
92		$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	465/467/469 $[M+H]^+$	0,28 (B)	9
93		$C_{26}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$	541/543/545 $[M+H]^+$	0,80 (B)	10
94		$C_{26}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$	539/541/543 $[M+H]^+$	0,35 (B)	19
95		$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$	509/511/513 $[M+H]^+$	0,37 (B)	7

468

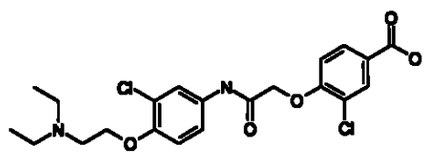
96		$C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$	522/524/526 $[M+H]^+$	0,18 (B)	8
97		$C_{29}H_{36}Cl_2F_3N_3O_5$	634/636/638 $[M+H]^+$	0,32 (B)	6
98		$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$	513/515/517 $[M+H]^+$	0,47 (C)	27
99		$C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_2O_3$	533/535/537 $[M+H]^+$	0,37 (C)	1
100		$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O_4$	493/495 $[M+H]^+$	0,33 (B)	13
101		$C_{25}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$	542/544/546 $[M+H]^+$	0,35 (B)	10
102		$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$	506/508/510 $[M+H]^+$	0,15 (B)	1
103		$C_{28}H_{30}Cl_2F_3N_3O_5$	592/594/596 $[M+H]^+$	0,55 (B)	21
104		$C_{28}H_{29}Cl_2F_3N_2O_3$	581/583/585 $[M+H]^+$	0,55 (B)	18
105		$C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2O_3$	507/509/511 $[M+H]^+$	0,65 (B)	6

Eluyente: A) diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 95:5:0,5

B) diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1

C) diclorometano / MeOH = 9:1

Ejemplo 106:



106) Acido 3-cloro-4-{[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilcarbamoil]-metoxi}-benzoico

Se hizo refluir durante 1 hora una solución de 1,8 g (3,835 mmol) de éster metílico de ácido 3-cloro-4-{[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilcarbamoil]-metoxi}--benzoico (del Ejemplo 35) y 2 ml de solución acuosa 2 M de NaOH en 20 ml de MeOH. Se concentró en vacío la solución de reacción, se diluyó con agua, y se acidificó ligeramente con HCl. Después de 3 días a temperatura ambiente se concentró en vacío la solución. Se trituró el residuo con EtOH frío, y se separó por filtración el precipitado.

Rendimiento: 230 mg (13 % del teórico)

$C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_5$ (M = 455,342)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 454/456/458

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 454/456/458 (Cl_2)

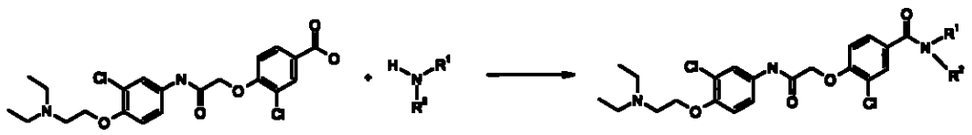
Valor de R_f: 0,05 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

<u>Metódica general VI:</u>

Se prepara una solución de 1,0 eq. de ácido 3-cloro-4-{[3-cloro-4-(2-dietilamino--etoxi)-fenilcarbamoil]-metoxi}-benzoico (del Ejemplo 106) y 1,07 eq. de TBTU en DMF, a temperatura ambiente. Tras añadir 1,07 eq. de trietilamina se agita durante 10 minutos. A continuación se añaden 7,0 eq. de amina, y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade a la mezcla de reacción agua o solución de carbonato sódico al 5%. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con agua, y se seca en vacío.

470

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con la metódica general VI:



estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R^1R^2N-, y pudiéndose conseguir en el comercio, o siendo conocidos en la bibliografía, los eductos respectivos.

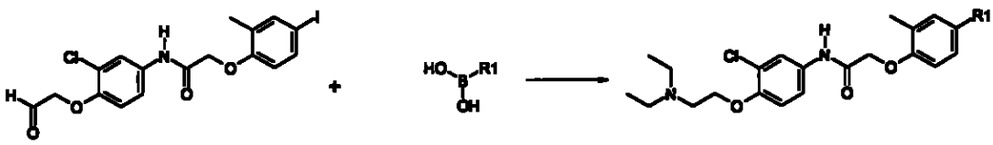
Ejemplo	R^1R^2N-	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
107	 a partir de $(NH_4)_2CO_3$	$C_{21}H_{25}Cl_2F_3N_3O_4$	454/456/458 $[M+H]^+$	0,37 (A)	59
108		$C_{22}H_{27}Cl_2F_3N_3O_4$	468/470/472 $[M+H]^+$	0,38 (A)	57
109		$C_{23}H_{29}Cl_2F_3N_3O_4$	482/484/486 $[M+H]^+$	0,38 (A)	55

Eluyente: A) diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1

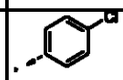
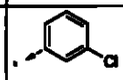
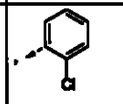
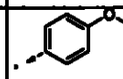
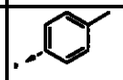
Metódica general VII (copulación de Suzuki):

A una solución del yoduro (1,0 eq.; véase el Ejemplo 56) en tolueno y solución 2 M de carbonato sódico (4,0 eq.) se añaden sucesivamente el ácido borónico (2,0 eq.) y tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (0,1 eq.), y se agita a 80°C durante una noche. Se añade solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 a la solución de reacción, y se extrae con EtOAc la fase acuosa. Se reúnen las fases orgánicas, y se elimina en vacío el disolvente. La purificación adicional se efectúa mediante cromatografía en columna.

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con la metódica general VII:



estando definidos los productos, en la tabla siguiente, por medio del radical R1, y pudiéndose conseguir en el comercio, o siendo conocidos en la bibliografía, los eductos respectivos.

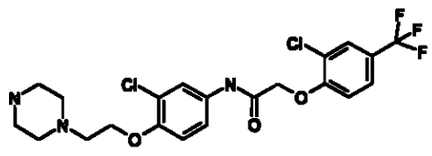
Ejemplo	R1	Fórmula empírica	Espectro de masas	Valor de R_f	Rendimiento (%)
110		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 $[M+H]^+$	0,30 (A)	4
111		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 $[M+H]^+$	0,30 (A)	4
112		$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3$	501/503/505 $[M+H]^+$	0,30 (A)	6
113		$C_{28}H_{33}ClN_2O_4$	497/499/501 $[M+H]^+$	0,27 (A)	8
114		$C_{28}H_{33}ClN_2O_4$	481/483 $[M+H]^+$	0,6 (B)	21

Eluyente: A) diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1

B) EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado = 90:10:1

472

Ejemplo 115:



115) N-[3-Cloro-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se disolvieron 0,200 g (0,338 mmol) de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-piperazin-1-carboxílico (del Ejemplo 103) en 5,0 ml de diclorometano. Tras añadir 0,5 ml (6,760 mmol) de ácido trifluoroacético se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la solución de reacción, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrajo con EtOAc la fase acuosa. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, se filtró, y se concentró en vacío. La purificación adicional se efectuó mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 0,032 g (16 % del teórico)

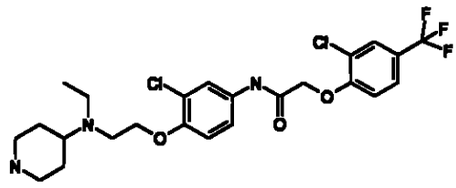
$C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3O_3 * 2\ CH_2O_2$ (M = 584,381)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2)

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,22 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 116:



116) N-{3-Cloro-4-[2-(etil-piperidin-4-il-amino)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se disolvieron 0,180 g (0,284 mmol) de éster *t*-butílico de ácido 4-[(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-etil-amino]-piperidin-1-carboxílico (del Ejemplo 97) en 5,0 ml de diclorometano. Tras añadir 0,44 ml (5,680 mmol)

473

de ácido trifluoroacético se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la solución de reacción, y se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrajo con EtOAc la fase acuosa. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, se filtró, y se concentró en vacío. La purificación adicional se efectuó mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 0,011 g (6 % del teórico)

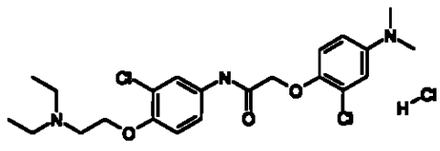
$C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3 * 2\ CH_2O_2$ (M = 626,462)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 534/536/538 (Cl_2)

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 534/536/538 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,25 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 117:



117) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-dimetilamino-fenoxi)-acetamida

Se dispusieron 94,7 mg (0,200 mmol) de 2-(4-amino-2-cloro-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida (del Ejemplo 118), 0,149 ml de solución de formaldehído (al 37%, 2,000 mmol), y 62,8 mg (1,000 mmol) de cianoborohidruro de sodio, a temperatura ambiente, en 5,0 ml de acetonitrilo. Con agitación, se ajustó un pH 4-5 empleando ácido acético glacial. Al cabo de 1 hora se acidificó la mezcla de reacción con HCl al 12 %, y se agitó durante 10 minutos. A continuación se ajustó un pH débilmente alcalino con solución de carbonato potásico al 20 %. Se extrajo con EtOAc la fase acuosa. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, se filtró, y se concentró en vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc / 10 % de amoníaco acuoso concentrado en MeOH 100:0 → 5:95). Se añadió HCl etéreo al residuo oleoso, se concentró en vacío y se disolvió en 10 ml de isopropanol. Se separó por filtración el precipitado, y se secó en vacío.

Rendimiento: 0,035 g (36 % del teórico)

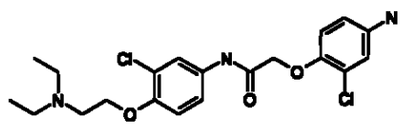
$C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3 * HCl$ (M = 490,862)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 454/456/458 (Cl_2)

474

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 454/456/458 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

Ejemplo 118:

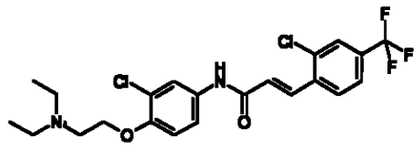


118) 2-(4-Amino-2-cloro-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

Se disolvieron 0,310 g (0,679 mmol) de N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-nitro-fenoxi)-acetamida (del Ejemplo 66) en 10,0 ml de EtOAc. Tras añadir 0,030 g de Pt/C (al 5%) se hidrogenó a temperatura ambiente y una atmósfera de H_2 a 1,1 bares durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró en vacío el filtrado. Se disolvió el residuo con una pequeña cantidad de EtOH. Se separó por filtración el precipitado, y se secó en vacío.

Rendimiento: 0,050 g (17 % del teórico)
$C_{20}H_{25}Cl_2N_3O_3$ (M = 426,347)
Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 426/428/430 (Cl_2)
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 426/428/430 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,24 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 119:



119) (E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

A una solución de 0,28 g (1,00 mmol) de hidrocloruro de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Producto intermedio Z1b), 0,25 g (1,00 mmol) de ácido

(E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico y 0,34 g (1,05 mmol) de TBTU en 10 ml de THF absoluto se añadieron 0,29 ml (2,10 mmol) de trietilamina, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se añadieron al residuo agua y diclorometano. Se separó la fase orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / 10 % amoníaco acuoso concentrado en MeOH 100:0 → 5:95).

Rendimiento: 150 mg (32 % del teórico)

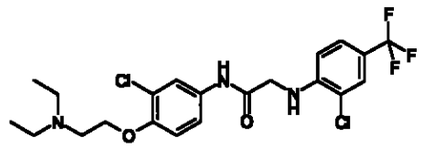
$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M = 475,342)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 475/477/479

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477/479 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 95:5:1)

Ejemplo 120:



120) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-acetamida

Se agitó una solución de 0,228 g (0,511 mmol) de hidrobromuro de 2-bromo-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida (Producto intermedio Z1c) y 0,200 g (1,023 mmol) de 2-cloro-4-trifluorometil-fenilamina en 5 ml de DMF durante 16 horas a 90 °C y a continuación 24 horas a 120 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, y se concentraron en vacío. Se disolvió en DMF el residuo, y se purificó mediante HPLC-MS (Stable Bond C18; 3,5 µm; agua : acetonitrilo : ácido fórmico 9:1:0,01 → 1:9:0,01 en el transcurso de 9 minutos).

Rendimiento: 11 mg (5 % del teórico)

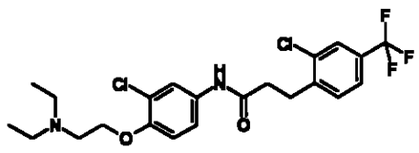
$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ (M = 478,346)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 478/480/482

476

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 478/480/482 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,24 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 121:



121a) Acido 3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico

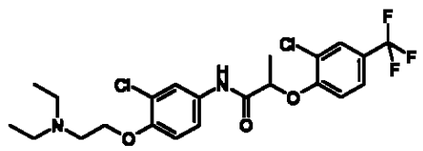
A una suspensión de 0,500 g de níquel Raney en MeOH absoluto se añadieron, a temperatura ambiente, 2,00 g (7,981 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4--trifluorometil-fenil)-acrílico, y se hidrogenó la mezcla durante 4 horas bajo una atmósfera de H_2 a 3,5 bares. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.
Rendimiento: 1,90 g (94 % del teórico)
$C_{10}H_8ClF_3O_2$ (M = 252,622)
Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 251/253
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 251/253 (Cl)

121b) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)--propionamida

Se obtuvo el producto de manera análoga al Ejemplo 119 partiendo de 0,400 g (1,433 mmol) de hidrocloruro de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Producto intermedio Z1b) y 0,362 g (1,433 mmol) de ácido 3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)--propiónico.
Rendimiento: 340 mg (50% del teórico)
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M = 477,358)
Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 477/479/481
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 477/479/481 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

477

Ejemplo 122:



122a) Ester etílico de ácido 2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico

Se agitaron durante 16 horas, a 50 °C, 10,00 g (50,87 mmol) de 2-cloro-4-trifluorometil-fenol, 7,11 ml (55,00 mmol) de éster etílico de ácido 2-bromopropiónico y 7,60 g (55 mmol) de carbonato potásico en 100 ml de DMF, y a continuación se filtró. Se concentró en vacío el filtrado, se añadió agua, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con solución acuosa al 10% de carbonato sódico y con agua, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 14,10 g (93 % del teórico)

$C_{12}H_{12}ClF_3O_3$ (M = 296,676)

Pico molecular calculado $(M+Na)^+$: 319/321

Hallado: pico molecular $(M+Na)^+$: 319/321 (Cl)

Valor de R_f: 0,6 (gel de sílice, EtOAc / éter de petróleo 4:1)

122b) Acido 2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico

A una solución de 14,00 g (0,047 mol) de éster etílico de ácido 2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico en 100 ml de EtOH se añadieron 50 ml (0,100 mol) de solución acuosa 2 M de NaOH, y se calentó a reflujo la mezcla durante 1 hora. Se eliminó en vacío EtOH, se diluyó el residuo con agua de hielo, y se acidificó con HCl acuoso 2 M. Se separó por filtración el precipitado formado, se lavó con agua, y se secó en vacío a 70 °C.

Rendimiento: 12,10 g (96 % del teórico)

$C_{10}H_8ClF_3O_3$ (M = 268,622)

Pico molecular calculado $(M-H)^-$: 267/269

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 267/269 (Cl)

122c) Hidrocloruro de N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-propionamida

A una solución de 0,364 g (1,500 mmol) de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Producto intermedio Z1b), 0,403 g (1,500 mmol) de ácido 2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-propiónico y 0,562 g (1,750 mmol) de TBTU en 10 ml de THF absoluto se añadieron 0,342 ml (2,000 mmol) de etil-diisopropilamina, y se agitó la

478

mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se añadieron al residuo diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, y se concentró en vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / 10 % de amoníaco acuoso concentrado en MeOH 100:0 → 5:95).

Rendimiento: 450 mg (57 % del teórico)

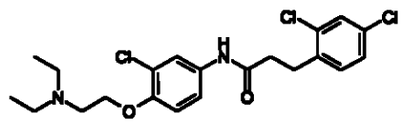
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ * HCl (M = 529,818)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 493/495/497

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 493/495/497 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 95:5:0,5).

Ejemplo 123:



123) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionamida

Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente una solución de 0,271 g (1,236 mmol) de ácido (3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico en 3,00 ml de cloruro de tionilo, se concentró en vacío, y se disolvió en 10 ml de diclorometano. Gota a gota se añadió lentamente esta solución del cloruro de ácido, enfriando con hielo, a una solución de 0,300 g (1,236 mmol) de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Producto intermedio Z1b) y 0,32 ml (1,854 mmol) de etil-diisopropilamina en 10 ml de diclorometano, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró en vacío. Se disolvió en EtOAc el residuo y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Rendimiento: 60 mg (11 % del teórico)

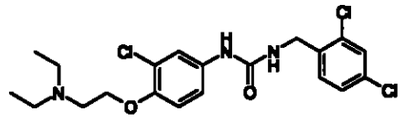
$C_{21}H_{25}Cl_3N_2O_2$ (M = 443.)

Pico molecular calculado $(M-Na)^-$: 441/443/445

Hallado: pico molecular $(M-Na)^-$: 441/443/445 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,27 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

Ejemplo 124:



124) 1-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-(2,4-dicloro-bencil)-urea

A una solución de 345 mg (1,236 mmol) de hidrocloruro de 3-cloro-4-(2--dietilamino-etoxi)-fenilamina (Producto intermedio Z1b) y 0,56 ml (4,000 mmol) de trietilamina en 40 ml de THF se añadieron 203 mg (1,236 mmol) de CDT en 4 ml de DMF, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 176 mg (1,236 mmol) de 2,4-dicloro-bencilamina, se calentó a reflujo durante 4 horas la mezcla de reacción, y a continuación se concentró en vacío. Se purificó el producto por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 80:20:1), y se trituró con diisopropiléter el residuo.

Rendimiento: 300 mg (55 % del teórico)

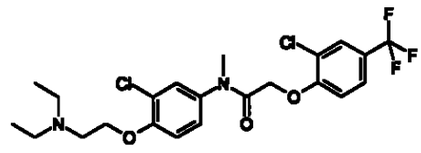
$C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_2$ (M = 444,792)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 444/446/448

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 444/446/448 (Cl_3)

Valor de R_f: 0,73 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 80:20:1)

Ejemplo 125:



125a) Ester *t*-butílico de ácido [3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-carbámico

A una solución de 0,500 g (2,06 mmol) de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilamina y 0,495 g (2,266 mmol) de anhídrido de Boc en 10 ml de diclorometano se

480

añadieron, a temperatura ambiente, 0,31 ml (2,266 mmol) de trietilamina, y se agitó la mezcla durante 48 horas. Se diluyó con diclorometano la mezcla de reacción, y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico la fase orgánica. Se secaron sobre sulfato magnésico los extractos orgánicos reunidos, y se concentraron en vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 500 mg (71 % del teórico)

$C_{17}H_{27}ClN_2O_3$ (M = 342,869)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 343/345

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 343/345 (Cl)

125b) [3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-metil-amina

A una suspensión de 165 mg (4,374 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de THF absoluto se añadió gota a gota, lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 500 mg (1,458 mmol) de éster *t*-butílico de ácido [3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-carbámico en 10 ml de THF, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 165 µl de agua, 165 µl de solución acuosa de NaOH al 15%, y otros 495 µl de agua, y se separó por filtración el precipitado formado. Se secó sobre sulfato magnésico el filtrado, se concentró en vacío, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Rendimiento: 180 mg (48 % del teórico)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (M = 256,778)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 257/259

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 257/259 (Cl)

Valor de R_f: 0,61 (gel de sílice, EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1)

125c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-metil-acetamida

A una suspensión de 231 mg (0,911 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Producto intermedio Z2b) en 5 ml de THF absoluto se añadieron 293 mg (0,911 mmol) de TBTU y 123 mg (0,911 mmol) de HOBT en 5 ml, y se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 180 mg (0,701 mmol) de [3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-metil-amina y 0,18 ml (1,051 mmol) de etil-diisopropilamina, se agitó la mezcla durante 16 horas a

481

temperatura ambiente, y se concentró en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 85:15:1).

Rendimiento: 150 mg (43 % del teórico)

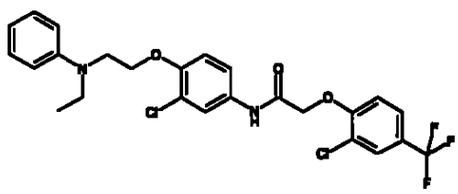
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ (M = 493,357)

Pico molecular calculado $(M+H)^+$: 493/495/497

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 493/495/497 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,416 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 126:



126) N-[3-Cloro-4-[2-(etil-fenil-amino)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

Se obtuvo el producto de acuerdo con la metódica general V partiendo de 0,422 g (0,616 mmol) de N-[3-cloro-4-(2-oxo-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida (Z3d) y 0,094 ml (0,739 mmol) de N-etilanilina.

Rendimiento: 20 mg (6,2% del teórico)

$C_{25}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 527,375)

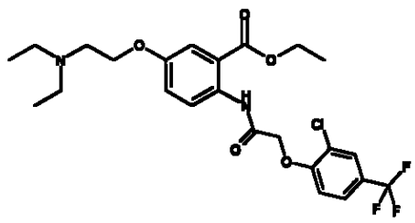
Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 525/527/529

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 525/527/529 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,94 (gel de sílice, EtOAc)

482

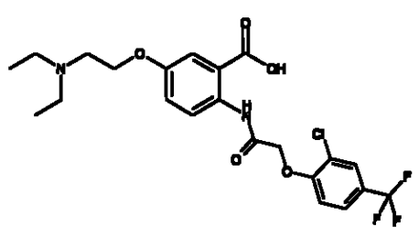
Ejemplo 127:



Ester etílico de ácido 2-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-5-(2-dietilamino--etoxi)-benzoico

Se obtuvo el producto de acuerdo con la metódica general I partiendo de 1,00 g (3,567 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 0,908 g (3,567 mmol) de éster etílico de ácido 2-amino-5-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico (Z25c).
Rendimiento: 1,700 g (92% del teórico)
$C_{24}H_{28}ClF_3N_2O_5$ (M= 516,949)
Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 515/517
Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 515/517 (Cl)
Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 128:



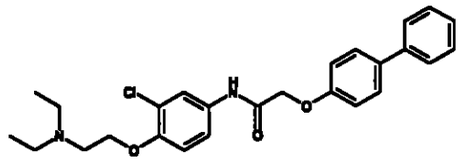
128) Ácido 2-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-5-(2-dietilamino-etoxi)--benzoico

A una solución de 0,900 g (1,741 mmol) de éster etílico de ácido 2-[2-(2-cloro--4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-5-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico (Ejemplo 127) en 30 ml de EtOH se añadieron 10 ml de NaOH acuoso (1N), y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción con 10 ml de HCl acuoso (1M), y se trató durante 30 minutos con ultrasonido. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, y se secó a 50 °C en vacío.
Rendimiento: 0,640 g (75% del teórico)
$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_5$ (M= 488,895)

483

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 487/489
Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 487/489 (Cl)

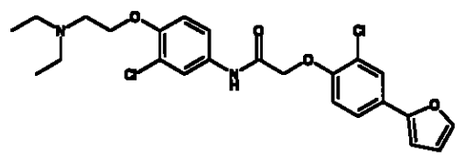
Ejemplo 129:



129) 2-(Bifenil-4-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (bifenil-4-iloxi)-acético y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina.
Rendimiento: 0,560 g (58% del teórico)
$C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 452,986)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 453/455
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 453/455 (Cl)
Valor de R_f: 0,76 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / ciclohexano / amoníaco acuoso concentrado 75:15:15:1).

Ejemplo 130:



130a) Ester etílico de ácido (2-cloro-4-furan-2-il-fenoxi)-acético

A una solución de 1,00 g (3,407 mmol) de éster etílico de ácido (4-bromo-2--cloro-fenoxi)-acético (Z26), 0,784 g (6,800 mmol) de ácido 2-furanborónico y 0,196 g (0,170 mmol) de tetraquis-trifenilfosfina-paladio en 65 ml de dioxano se añadieron 3,5 ml de solución acuosa de carbonato sódico (1 M), y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se concentró en vacío, se diluyó con agua, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con bicarbonato sódico acuoso saturado, con agua y con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron

484

en vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 0,800 g (84% del teórico)

$C_{14}H_{13}ClO_4$ (M= 280,710)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 281/283

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 281/283 (Cl)

Valor de R_f: 0,56 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

130b) Ácido (2-cloro-4-furan-2-il-fenoxi)-acético

A una solución de 0,280 g (2,672 mmol) de éster etílico de ácido (2-cloro-4--furan-2-il-fenoxi)-acético (130a) en 20 ml de EtOH absoluto se añadieron 0,40 g (10,00 mmol) de NaOH en 5 ml de agua, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso semiconcentrado. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,630 g (93% del teórico)

$C_{12}H_9ClO_4$ (M= 252,656)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 251/253

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 251/253 (Cl)

130c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-furan-2-il-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido 2-cloro-4-furan-2-il-fenoxi)-acético (130b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,380 g (79% del teórico)

$C_{24}H_{29}Cl_2N_2O_4$ (M= 477,392)

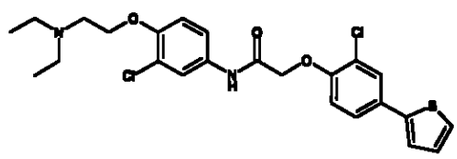
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 477/479/481

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 477/479/481 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,70 (Alox, diclorometano / MeOH 30:1).

485

Ejemplo 131:



131a) Ester etílico de ácido (2-cloro-4-tiofen-2-il-fenoxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130a a partir de éster etílico de ácido (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-acético (Z26) y ácido tiofen-2-borónico.

Rendimiento: 0,730 g (72% del teórico)

$C_{14}H_{13}ClO_3S$ (M= 296,775)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 297/299

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 297/299 (Cl)

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

131b) Acido (2-cloro-4-tiofen-2-il-fenoxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130b a partir de éster etílico de ácido (2-cloro-4-tiofen-2-il-fenoxi)-acético (131a).

Rendimiento: 0,600 g (95% del teórico)

$C_{12}H_9ClO_3S$ (M= 268,721)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 267/269

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 267/269 (Cl)

131c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-tiofen-2-il-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido 2-cloro-4-tiofen-2-il-fenoxi)-acético (131b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,410 g (83% del teórico)

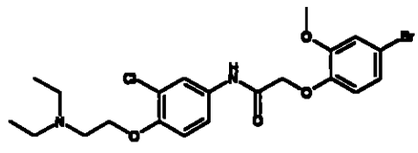
$C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ (M= 493,456)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 491/493/495

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 491/493/495 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,64 (Alox, diclorometano / MeOH 30:1).

Ejemplo 132:



132a) Ester etílico de ácido 2-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-acético

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z2a a partir de bromoacetato de etilo y 2-metoxi-4-bromofenol.

Rendimiento: 3,600 g (83% del teórico)

$C_{11}H_{13}BrO_4$ (M= 289,128)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 289/291

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 289/291 (Br).

132b) Acido 2-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130b a partir de éster etílico de ácido 2-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-acético (132a).

Rendimiento: 3,250 g (rendimiento cuantitativo)

$C_9H_9BrO_4$ (M= 289,128)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 261/263

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 261/263 (Br).

132c) 2-(4-Bromo-2-metoxi-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido 2-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-acético (132b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,050 g (20% del teórico)

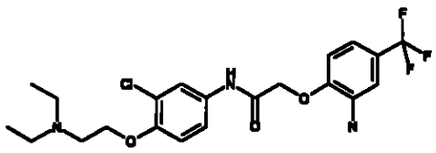
$C_{21}H_{26}BrClN_2O_4$ (M= 485,809)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 485/487/489

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 485/487/489 (BrCl)

Valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Ejemplo 133:



133) 2-(2-Amino-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida

Se hidrogenó durante 5 horas a 3,4 bares, una suspensión de 0,280 g (0,570 mmol) de 2-(2-amino-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenil]-acetamida (Ejemplo 65) y 50 mg de níquel-Raney en 10 ml de MeOH. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado. La cromatografía en columna (óxido de aluminio, N, actividad II-III, gradiente diclorometano / MeOH 49:1 → 19:1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 0,180 g (69% del teórico)

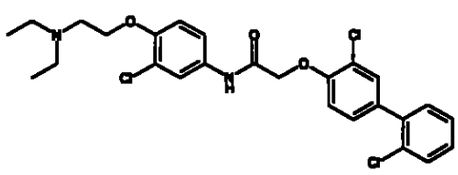
$C_{21}H_{25}ClF_3N_3O_3$ (M = 459,900)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462 (Cl)

Valor de R_f: 0,42 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 134:



134a) Ester etílico de ácido (3,2'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130a a partir de éster etílico de ácido (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-acético (Z26) y ácido 2-clorofenilborónico.

Rendimiento: 1,070 g (97% del teórico)

$C_{16}H_{14}Cl_2O_3$ (M= 325,194)

Valor de R_f: 0,58 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

134b) Acido (3,2'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130b a partir de éster etílico de ácido (3,2'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético (134a).

Rendimiento: 0,900 g (92% del teórico)

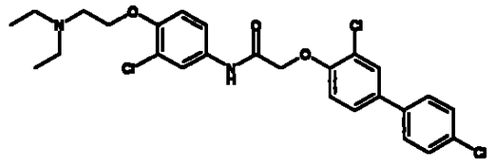
$C_{14}H_{10}Cl_2O_3$ (M= 297,140)
Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 295/297/299
Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 295/297/299 (Cl_2)

134c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(3,2'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (3,2'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético (134b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,250 g (48% del teórico)
$C_{26}H_{27}Cl_3N_2O_3$ (M= 521,876)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525/527
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525/527 (Cl_3)
Valor de R_f: 0,65 (Alox, diclorometano / MeOH 30:1).

Ejemplo 135:



135a) Ester etílico de ácido (3,4'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130a a partir de éster etílico de ácido (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-acético (Z26) y ácido 4-clorofenilborónico.

Rendimiento: 0,430 g (68% del teórico)
$C_{16}H_{14}Cl_2O_3$ (M= 325,194)
Valor de R_f: 0,62 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

135b) Acido (3,4'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130b a partir de éster etílico de ácido (3,4'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético (135a).

Rendimiento: 0,299 g (76% del teórico)
$C_{14}H_{10}Cl_2O_3$ (M= 297,140)
Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 295/297/299
Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 295/297/299 (Cl_2)

490
489

135c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(3,4'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (3,4'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-acético (135b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,280 g (60% del teórico)

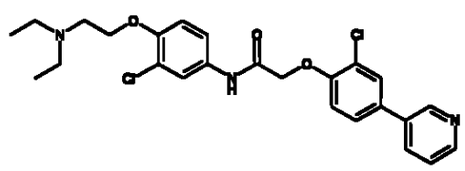
$C_{28}H_{27}Cl_3N_2O_3$ (M= 521,876)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525/527

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525/527 (Cl_3)

Valor de R_f: 0,48 (Alox, diclorometano / MeOH 50:1).

Ejemplo 136:



136a) Ester etílico de ácido (2-cloro-4-piridin-3-il-fenoxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130a a partir de éster etílico de ácido (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-acético (Z26) y ácido piridin-3-borónico.

Rendimiento: 0,420 g (58 % del teórico)

$C_{15}H_{14}ClNO_3$ (M= 291,737)

Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 1:3).

136b) Acido (2-cloro-4-piridin-3-il-fenoxi)-acético

A una solución de 0,400 g (1,371 mmol) de éster etílico de ácido (2-cloro-4--piridin-3-il-fenoxi)-acético en 40 ml de EtOH absoluto se añadieron 250 mg (6,250 mmol) de NaOH en 10 ml de agua, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl acuoso (1 M) hasta pH 7,5, se separó por filtración el precipitado, y se lavó con agua.

Rendimiento: 0,269 g (74 % del teórico)

$C_{13}H_{10}ClNO_3$ (M= 263,683)

Calculado: pico molecular $(M+Na)^+$: 264/266

Hallado: pico molecular $(M+Na)^+$: 264/266 (Cl_3)

490

136c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-piridin-3-il-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (2-cloro-4-piridin-3-il-fenoxi)-acético (136b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,328 g (75% del teórico)

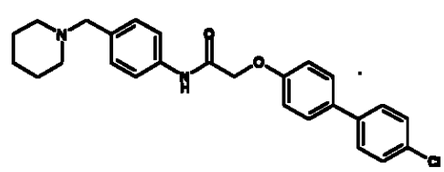
$C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_3$ (M= 488,418)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 488/490/492

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 488/490/492 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,47 (Alox, diclorometano / MeOH 30:1).

Ejemplo 137:



137a) Acido (4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-acético

A una solución de 0,750 g (2,000 mmol) de éster *t*-butílico de ácido (4'-cloro--bifenil-4-iloxi)-acético en 20 ml de diclorometano se añadieron 1,5 ml de TFA, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se diluyó con NaOH acuoso 1 M y con EtOAc. Se separó por filtración el precipitado y se secó a 80 °C en vacío.

Rendimiento: 0,522 g (rendimiento cuantitativo)

$C_{14}H_{11}ClO_3$ (M= 262,695)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 261/263

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 261/263 (Cl)

137b) 2-(4'-Cloro-bifenil-4-iloxi)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-acético (137a) y 4-piperidin-ilmetil-fenilamina.

Rendimiento: 0,140 g (40% del teórico)

$C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 434,970)

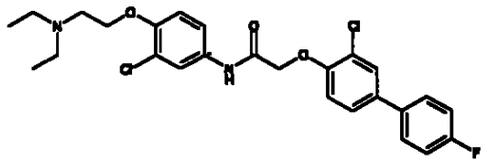
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 435/437

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 435/437 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

491

Ejemplo 138:



138a) Ester etílico de ácido (3-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130a a partir de éster etílico de ácido (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-acético (Z26) y ácido 4-fluoro-fenilborónico.

Rendimiento: 0,850 g (81% del teórico)

$C_{18}H_{14}ClFO_3$ (M= 308,740)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 309/311

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 309/311 (Cl)

Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

138b) Acido (3-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130b a partir de éster etílico de ácido (3-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-acético (138a).

Rendimiento: 0,520 g (67% del teórico)

$C_{14}H_{10}ClFO_3$ (M= 280,685)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 279/281

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 279/281 (Cl)

138c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(3-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (3-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-acético (138b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amina (Z1b).

Rendimiento: 0,440 g (87% del teórico)

$C_{28}H_{27}Cl_2FN_2O_3$ (M= 505,421)

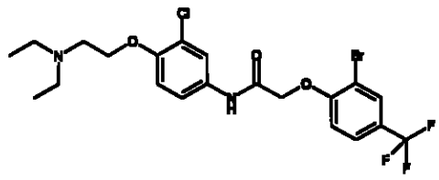
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 505/507/509

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 505/507/509 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,46 (Alox, diclorometano / MeOH 50:1).

492

Ejemplo 139:



139a) Ester etílico de ácido (2-bromo-4-trifluorometil-fenoxi)-acético

Se agitó durante 5 horas a 120 °C una solución de 2,650 g (11,000 mmol) de 2-bromo-4-trifluorometil-fenol y 1,47 ml (13,20 mmol) de bromoacetato de etilo en 20 ml de base de Hünig. Se diluyó con EtOAc la mezcla de reacción, y se lavó la fase orgánica con agua, con bicarbonato sódico acuoso saturado y con NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró en vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / MeOH 100:0 → 19:1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 2,80 g (78% del teórico)

$C_{11}H_{10}BrF_3O_3$ (M= 327,100)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 327/329

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 327/329 (Br)

Valor de R_f: 0,85 (gel de sílice, diclorometano).

139b) Acido (2-bromo-4-trifluorometil-fenoxi)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 130b a partir de éster etílico de ácido (2-bromo-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (139a).

Rendimiento: 2,150 g (84% del teórico)

$C_9H_6BrF_3O_3$ (M= 299,046)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 297/299

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 297/299 (Br)

Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 49:1).

139c) 2-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (2-bromo-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (139b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amina (Z1b).

Rendimiento: 0,450 g (86% del teórico)

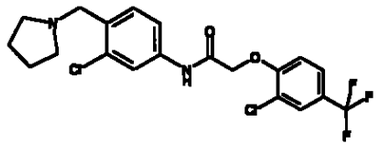
$C_{21}H_{23}BrClF_3N_2O_3$ (M= 523,781)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 523/525/527

493

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 523/525/527 (BrCl)
Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Ejemplo 140:



140a) 1-(2-Cloro-4-nitro-bencil)-pirrolidina

A una solución de 7,400 g (29,543 mmol) de 1-bromometil-2-cloro-4-nitro--benceno y 5,00 ml (59,300 mmol) de pirrolidina en 150 ml de acetonitrilo se añadieron 10,50 g (74,452 mmol) de carbonato potásico, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con 200 ml de diclorometano, se filtró, y se concentró en vacío el filtrado. Se tomó en EtOAc el residuo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró en vacío. El producto bruto fue utilizado en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.
Rendimiento: 6,100 g (86% del teórico)
$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$ (M= 240,691)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 241/243
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 241/243 (Cl)
Valor de R_f: 0,38 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 2:1).

140b) 3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina

Se hidrogenó a temperatura ambiente y 0,7 bares una suspensión de 1,00 g (4,155 mmol) de 1-(2-cloro-4-nitro-bencil)-pirrolidina (140a) y 100 mg de níquel-Raney en 30 ml de MeOH. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.
Rendimiento: 0,840 g (96% del teórico)
$C_{11}H_{15}ClN_2$ (M= 210,709)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 211/213
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 211/213 (Cl)
Valor de R_f: 0,78 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / ciclohexano / amoníaco acuoso concentrado 75:15:15:1).

494

140c) N-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina (140b).

Rendimiento: 0,360 g (51% del teórico)

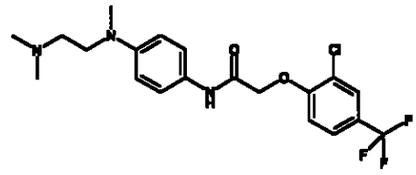
$C_{20}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 447,288)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 447/449/451

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 447/449/451 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,58 (gel de sílice, diclorometano / EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 350:75:75:10).

Ejemplo 141:



141a) N,N,N'-Trimetil-N'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina

Se agitaron durante 1 hora, a 100°C, 3,600 g (25,514 mmol) de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 8,00 ml (62,948 mmol) de N,N,N'-trimetil-etilen-1,2-diamina, y a continuación se enfriaron hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, y se extrajo exhaustivamente con éter. Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato sódico, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 5,771 g (rendimiento cuantitativo)

$C_{11}H_{17}N_3O_2$ (M= 223,277)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 224

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 224

Valor de R_f: 0,32 (gel de sílice, EtOAc / EtOH / amoníaco acuoso concentrado 50:10:1).

141b) N-(2-Dimetilamino-etil)-N-metilbenceno-1,4-diamina

Se hidrogenó durante 4,5 horas, a 3,4 bares, una suspensión de 5,770 g (25,842 mmol) de N,N'-trimetil-N'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina (141a) y 0,60 g de Pd/C (al 10%) en EtOH. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado. El producto bruto fue utilizado inmediatamente a continuación.

Rendimiento: 3,162 g (63% del teórico)

$C_{11}H_{19}N_3$ (M= 1943,294)

141c) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-(4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-fenil)--acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilbenceno--1,4-diamina (141b).

Rendimiento: 0,110 g (37% del teórico)

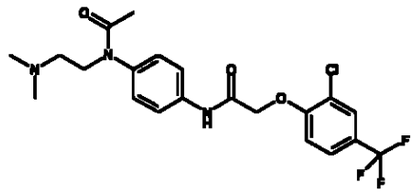
$C_{20}H_{23}ClF_3N_3O_2$ (M= 429,873)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 430/432

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 430/432 (Cl)

Valor de R_f: 0,37 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 142:



142a) N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(4-nitro-fenil)-acetamida

Se agitó a 130 °C durante 3,5 horas una solución de 50 g (0,239 mol) de N,N-dimetil-N'-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina en 500 ml de anhídrido de ácido acético, a continuación se concentró en vacío, y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Se extrajo exhaustivamente con EtOAc el residuo, se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato sódico, y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 58,36 g (97% del teórico)

$C_{12}H_{17}N_3O_3$ (M= 251,288)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 252

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 252

Valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

496

142b) N-(4-Amino-fenil)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 141b partiendo de (2-dimetilamino--etil)-N-(4-nitro-fenil)-acetamida) (142a).

Rendimiento: 50,66 g (99% del teórico)

$C_{12}H_{19}N_3O$ (M= 221,305)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 222

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 222

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

142c) N-[4-[Acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y N-(4-amino-fenil)-N-(2-dimetilamino--etil)-acetamida (142b).

Rendimiento: 0,200 g (64% del teórico)

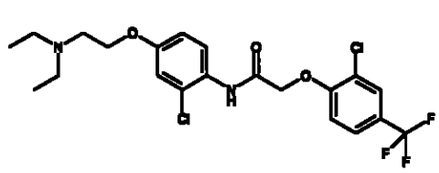
$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_3$ (M= 457,884)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 458/460

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 458/460 (Cl)

Valor de R_f: 0,64 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 143:



143) N-[2-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

A una solución de 0,254 g (0,982 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acético (Z2b) y 0,119 ml (1,080 mmol) de N-metilmorfolina en 20 ml de THF absoluto se añadieron gota a gota, a -10 °C, 0,141 ml (1,080 mmol) de cloroformiato de isopropilo, y se agitó la mezcla otros 10 minutos. Se añadieron 0,250 g (1,031 mmol) de 2-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z27b), se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación se concentró en vacío. Se añadió agua, y se extrajo exhaustivamente con diclorometano la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se

497

trituró con éter el residuo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,210 g (45% del teórico)

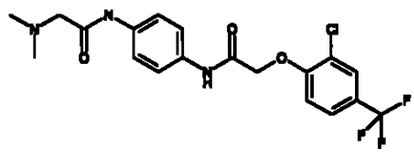
$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 479,330)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 479/481/483

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 479/481/483 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,67 (Alox, diclorometano / MeOH 39:1).

Ejemplo 144:



144) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dimetilamino-acetilamino)-fenil]--acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y N-(4-amino-fenil)-2-dimetilamino-acetamida.

Rendimiento: 0,270 g (64% del teórico)

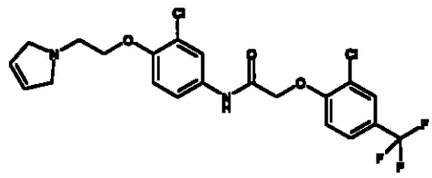
$C_{19}H_{18}ClF_3N_3O_3$ (M= 429,830)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 430/432

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 430/432 (Cl)

Valor de R_f: 0,82 (Alox, diclorometano / MeOH 39:1).

Ejemplo 145:



145) N-[3-Cloro-4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

Se agitó durante 3 horas a 80 °C una solución de 0,145 g (0,300 mmol) de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y 30,6 µl (0,400 mmol) de 2,5-dihidro-1H-pirrol en 2 ml de base de Hünig, y a continuación se concentró en vacío. La cromatografía en columna (óxido de aluminio,

498

neutro, actividad II-III, gradiente diclorometano / MeOH 20:0 → 19:1) proporcionó el producto.

Rendimiento: 85 mg (60% del teórico)

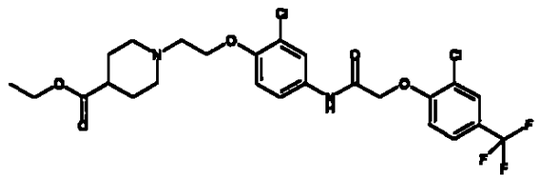
$C_{21}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 475,298)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477/479

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477/479 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,35 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 146:



146) Éster etílico de ácido 1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-carboxílico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 145 partiendo de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico.

Rendimiento: 190 mg (82% del teórico)

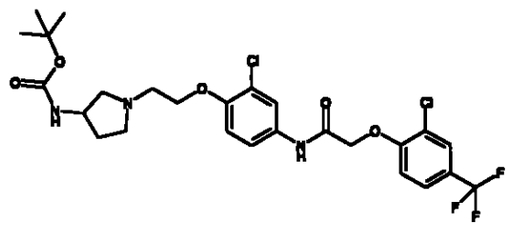
$C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 563,406)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 563/565/567

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 563/565/567 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,52 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Ejemplo 147:



147) Ester *t*-butílico de ácido [1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 145 partiendo de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y éster *t*-butílico de ácido pirrolidin-3-il-carbámico.

Rendimiento: 230 mg (95% del teórico)

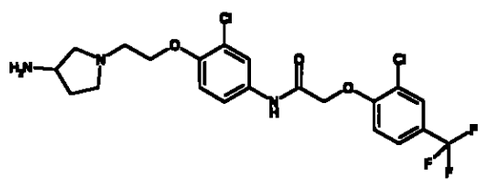
$C_{28}H_{30}Cl_2F_3N_3O_5$ (M= 592,447)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 592/594/596

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 592/594/596 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 148:



148) N-[4-[2-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 0,230 g (0,340 mmol) de éster *t*-butílico de ácido [1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (Ejemplo 147) en 2 ml de diclorometano se añadieron, a temperatura ambiente, 0,80 ml (10,380 mmol) de TFA, y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se trituró con éter el residuo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter, y se secó en alto vacío. Se obtuvo el producto como sal de bis-trifluoracetato.

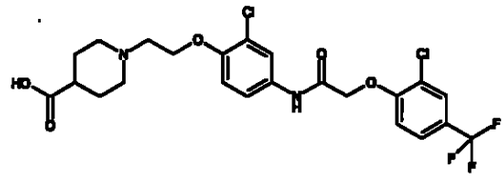
Rendimiento: 230 mg (94% del teórico)

$C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3O_3 * 2\ C_2HF_3O_2$ (M= 720,378)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 492/494/496

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,45 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 149:

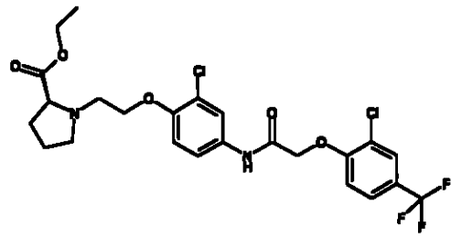


149) Acido 1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)--piperidin-4-carboxílico

A una solución de 150 mg (0,270 mmol) de éster etílico de ácido 1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-carboxílico (Ejemplo 146) en 4 ml de EtOH se añadieron, a temperatura ambiente, 2 ml de NaOH acuoso (1 M), y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con 2 ml de HCl acuoso (1 M), se concentró en vacío, y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH 4:1).

Rendimiento: 100 mg (69% del teórico)
$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 535,351)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 535/537/539
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 535/537/539 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 4:1).

Ejemplo 150:



150) Ester etílico de ácido (S)-1-(2-{2-Cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

501

Preparado de manera análoga al Ejemplo 145 partiendo de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y éster etílico de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico.

Rendimiento: 200 mg (89% del teórico)

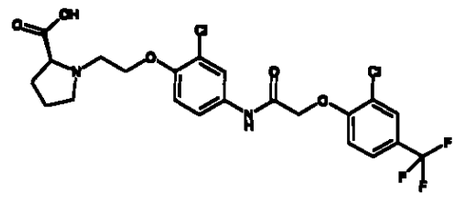
$C_{24}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 549,378)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 549/551/553

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 549/551/553 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,53 (Alox, diclorometano / MeOH 49:1).

Ejemplo 151:



151) Acido (S)-1-(2-[2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi]-etil)-pirrolidin-2-carboxílico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 149 partiendo de éster etílico de ácido (S)-1-(2-[2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi]-etil)-pirrolidin-2-carboxílico (Ejemplo 150).

Rendimiento: 114 mg (30% del teórico)

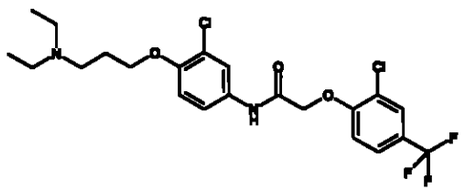
$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 521,324)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525 (Cl_2).

502

Ejemplo 152:



152) N-[3-Cloro-4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 145 partiendo de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y 3-cloro-4-(3-dietilamino-propoxi)-fenilamina (Z29b).

Rendimiento: 330 mg (68% del teórico)

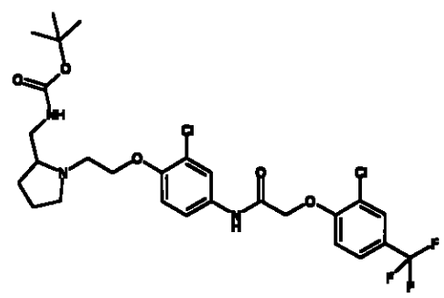
$C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 493,357)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 493/495/497

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 493/495/497 (Cl_2).

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Ejemplo 153:



153) Ester *t*-butílico de ácido [1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-2-ilmetil]-carbámico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y éster *t*-butílico de ácido pirrolidin-2-ilmetil-carbámico.

Rendimiento: 280 mg (rendimiento cuantitativo)

$C_{27}H_{32}Cl_2F_3N_3O_5$ (M= 606,474)

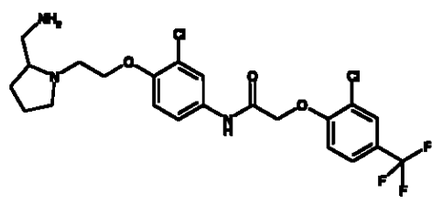
Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 604/606/608

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 604/606/608 (Cl_2).

503

Valor de R_f: 0,85 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 154:



154) N-{4-[2-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-cloro-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparado de manera análoga al Ejemplo 148 partiendo de ácido [1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-2-ilmetil]-carbámico (Ejemplo 153).

Rendimiento: 280 mg (rendimiento cuantitativo)

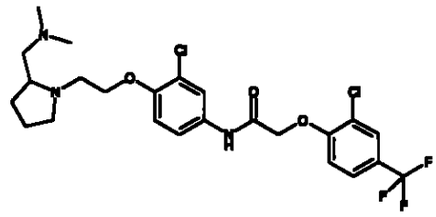
$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3 * C_2HF_3O_2$ (M= 734,405)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 504/506/508

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 504/506/508 (Cl_2).

Valor de R_f: 0,14 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 155:



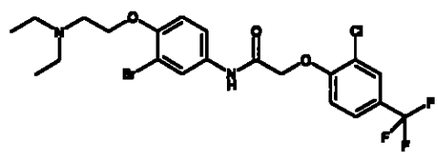
155) N-{3-Cloro-4-[2-(2-dimetilaminometil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 250 mg (0,340 mmol) de N-{4-[2-(2-aminometil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-cloro-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Ejemplo 154) en 7 ml de MeOH se añadieron 0,46 ml (6,080 mmol) de formaldehído (al 37% en agua), y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron en porciones 103 mg (2,720 mmol) de borohidruro sódico, y se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se tomó en diclorometano el residuo. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico acuoso

504

saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH 49:1) proporcionó el producto.
Rendimiento: 170 mg (94% del teórico)
$C_{24}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$ (M= 534,410)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 534/536/538
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 534/536/538 (Cl_2).
Valor de R_f: 0,58 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

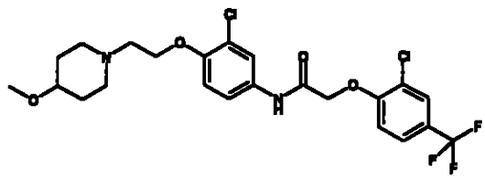
Ejemplo 156:



156) N-[3-Bromo-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 3-bromo-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z30b).
Rendimiento: 0,310 g (60% del teórico)
$C_{21}H_{23}BrClF_3N_2O_3$ (M= 523,781)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 523/525/527
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 523/525/527 (BrCl).
Valor de R_f: 0,64 (Alox, diclorometano / MeOH 39:1).

Ejemplo 157:



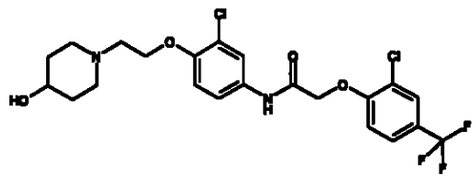
157) N-[3-Cloro-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 145 partiendo de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y 4-metoxi-piperidina.
Rendimiento: 0,200 g (94% del teórico)

505

$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$ (M= 521,368)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 521/523/525 (Cl_2).
Valor de R_f: 0,75 (Alox, diclorometano / MeOH 49:1).

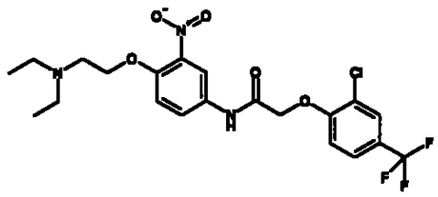
Ejemplo 158:



158) N-[3-Cloro-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 145 partiendo de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-cloro-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z28b) y 4-hidroxi-piperidina.
Rendimiento: 0,190 g (91% del teórico)
$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_4$ (M= 507,341)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 507/509/511
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 507/509/511 (Cl_2).
Valor de R_f: 0,55 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

Ejemplo 159:



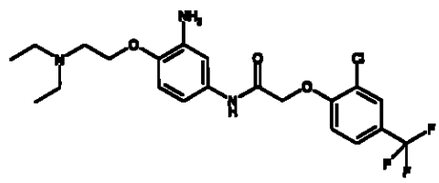
159) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenil]-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenilamina (Z31a).
Rendimiento: 0,410 g (45% del teórico)
$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O_5$ (M= 489,883)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 490/492

506

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 490/492 (Cl).
Valor de R_f: 0,46 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

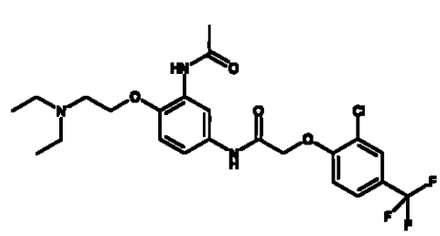
Ejemplo 160:



160) N-[3-Amino-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se hidrogenó a temperatura ambiente y 3 bares una suspensión de 330 mg (0,674 mmol) de 2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenil]-acetamida (Ejemplo 160) y 200 mg de níquel-Raney. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.
Rendimiento: 0,310 g (rendimiento cuantitativo)
$C_{21}H_{26}ClF_3N_3O_3$ (M= 459,900)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 460/462 (Cl).
Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Ejemplo 161:



161) N-[3-Acetilamino-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se agitó durante 3 horas a 100 °C una solución de 100 mg (0,217 mmol) de N-[3-amino-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Ejemplo 160) en 10 ml de anhídrido de ácido acético, y a continuación se concentró en vacío. Se añadió al residuo bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas

reunidas, se concentraron en vacío, y se trituró con éter el residuo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,108 g (rendimiento cuantitativo)

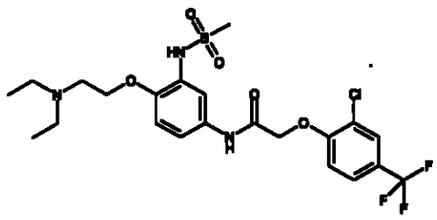
$C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_4$ (M= 501,938)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 502/504

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 502/504 (Cl).

Valor de R_f: 0,42 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Ejemplo 162:



162) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metansulfonil--amino-fenil]-acetamida

A una solución de 100 mg (0,217 mmol) de N-[3-amino-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Ejemplo 160) en 5 ml de piridina se añadieron, a 0 °C, 18 µl (0,239 mmol) de cloruro de metansulfonilo, se calentó la mezcla lentamente hasta llegar a la temperatura ambiente, y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, y se concentraron en vacío. Se liofilizó el residuo.

Rendimiento: 0,080 g (87% del teórico)

$C_{22}H_{27}ClF_3N_3O_5S$ (M= 537,990)

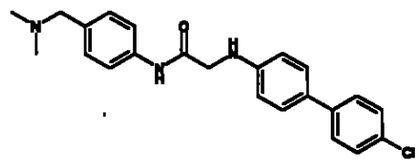
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 538/540

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 538/540 (Cl).

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

508

Ejemplo 163:



163a) 2-(4-Bromo-fenilamino)-N-(4-dimetilaminometil-fenil)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (4-bromo-fenilamino)-acético y 4-dimetilaminometil-fenilamina.

Rendimiento: 1,340 g (28% del teórico)

$C_{17}H_{20}BrN_3O$ (M= 362,272)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 362/364

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 362/364 (Cl).

Valor de R_f: 0,68 (Alox, diclorometano / MeOH 19:1).

163b) 2-(4'-Cloro-bifenil-4-ilamino)-N-(4-dimetilaminometil-fenil)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 130a partiendo de 2-(4-bromo-fenilamino)-N-(4-dimetilaminometil-fenil)-acetamida (Ejemplo 163a) y ácido 4-cloro-fenil-borónico.

Rendimiento: 0,160 g (41% del teórico)

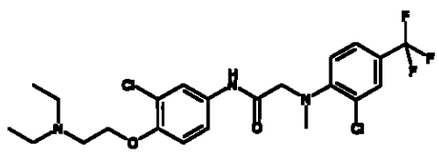
$C_{23}H_{24}ClN_3O$ (M= 393,920)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 394/396

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 394/396 (Cl).

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 164:



164a) (2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-metil-amina

A una solución de 2,100 g (10,738 mmol) de 2-cloro-4-trifluorometoxi-fenilamina en 10 ml de DMF se añadieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 7,04 ml (59,059 mmol) de N,N-dimetil-formamida-dimetilacetal, y se agitó la mezcla durante 5 horas a 60 °C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 1,421 g (37,583 mmol) de

borohidruro sódico, y se agitó la mezcla otras 3 horas a 60 °C. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc la mezcla. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío a 30 °C. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo) proporcionó el producto.

Rendimiento: 1,100 g (49% del teórico)

$C_8H_7ClF_3N$ (M= 209,600)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 210/212

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 210/212 (Cl).

Valor de R_f: 0,75 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 9:1).

164b) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-[(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-metil-amino]-acetamida

Se calentó durante 2 horas a 100 °C, en un horno de microondas, una solución de 0,200 g (0,450 mmol) de hidrobromuro de 2-bromo-*N*-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida y 0,141 g (0,675 mmol) de (2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-metil-amina (Ejemplo 164a) en 2 ml de DMF. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se diluyó con 3 ml de DMF, y se purificó mediante HPLC-MS (Stable Bond C18; 3,5 µm; agua:acetonitrilo:ácido fórmico 9:1:0,01 → 1:9:0,01 en el transcurso de 9 minutos). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 36 mg (15% del teórico)

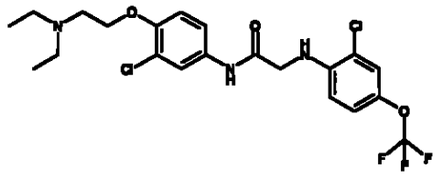
$C_{22}H_{26}Cl_2F_3N_3O_2 * CH_2O_2$ (M= 538,399)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 492/494/496

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 492/494/496 (Cl_2).

Valor de R_f: 0,69 (gel de sílice, EtOAc / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:1).

Ejemplo 165:



165a) Ester etílico de ácido (2-cloro-4-trifluorometoxi-fenil-amino)-acético

A una solución de 0,95 g (4,266 mmol) de (2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-metil-amina en 10 ml de base de Hünig se añadieron, a temperatura ambiente, 0,566 ml (5,000 mmol) de bromoacetato de etilo, y se calentó la mezcla a reflujo durante

510

4 horas. Se añadió agua y se extrajo exhaustivamente con EtOAc la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con agua, con bicarbonato sódico acuoso saturado, y con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto fue empleado en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,200 g (57% del teórico)

$C_{11}H_{11}ClF_3NO_3$ (M= 297,663)

Valor de R_f: 0,68 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

165b) Acido (2-cloro-4-trifluorometoxi-fenil-amino)-acético

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z2b partiendo de éster etílico de ácido [(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-metil-amino]-acético (Ejemplo 165a).

Rendimiento: 0,630 g (97% del teórico)

$C_9H_7ClF_3NO_3$ (M= 209,600)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 210/212

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 210/212 (Cl).

Valor de R_f: 0,75 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 9:1).

165c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenilamino)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de ácido (2-cloro-4-trifluorometoxi-fenil-amino)-acético (Ejemplo 165b) y 3-cloro-4-(2-dietil-amino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,220 g (44% del teórico)

$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ (M= 494,345)

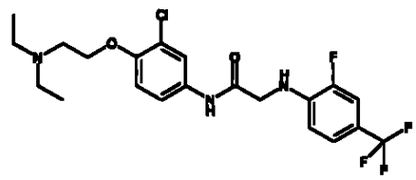
Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 492/494/496

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 492/494/496 (Cl).

Valor de R_f: 0,48 (Alox, diclorometano / MeOH 30:1).

511

Ejemplo 166:



166a) Ester etílico de ácido (2-fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 165a partiendo de 2-fluoro-4--trifluorometil-fenilamina y bromoacetato de bencilo. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / MeOH 20:0 → 19:1).

Rendimiento: 0,980 g (82% del teórico)

$C_{11}H_{11}F_4NO_2$ (M= 265,209)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 266

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 266

Valor de R_f: 0,72 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

166b) Acido (2-fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)-acético

Preparado de manera análoga al Producto Intermedio Z2b partiendo de éster etílico de ácido (2-fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)-acético (Ejemplo 166a). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente diclorometano / MeOH 20:0 → 19:1).

Rendimiento: 0,670 g (79% del teórico)

$C_9H_7F_4NO_2$ (M= 237,155)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 236

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 236.

166c) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)--acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I partiendo de ácido (2-fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)-acético (Ejemplo 166b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino--etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,150 g (32% del teórico)

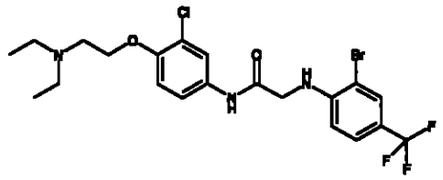
$C_{21}H_{24}ClF_4N_3O_2$ (M= 461,891)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 462/464

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 462/464 (Cl)

512

Ejemplo 167:



167a) Ester etílico de ácido (2-bromo-4-trifluorometil-fenilamino)-acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 166a partiendo de 2-bromo-4--trifluorometil-fenilamina y bromoacetato de etilo.

Rendimiento: 1,200 g (36% del teórico)

$C_{11}H_{11}BrF_3NO_2$ (M= 326,115)

Valor de R_f: 0,72 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

167b) Acido (2-bromo-4-trifluorometil-fenilamino)-acético

Preparado de manera análoga al Producto intermedio Z2b partiendo de éster etílico de ácido (2-bromo-4-trifluorometil-fenilamino)-acético (Ejemplo 167a).

Rendimiento: 0,438 g (rendimiento cuantitativo)

$C_9H_7BrF_3NO_2$ (M= 298,061)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 296/298

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 296/298.

167c) 2-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenilamino)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I partiendo de ácido (2-bromo-4-trifluorometil-fenilamino)-acético (Ejemplo 167b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b).

Rendimiento: 0,300 g (84% del teórico)

$C_{21}H_{24}BrClF_3N_3O_2$ (M= 522,797)

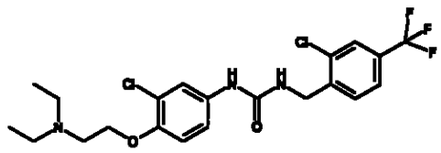
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 522/524/526

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 522/524/526 (BrCl)

Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

513

Ejemplo 168:



168a) 2-Cloro-4-trifluorometil-bencilamina

Se hidrogenó durante 20 horas a temperatura ambiente y 3 bares una suspensión de 1,000 g (4,865 mmol) de 2-cloro-4-trifluorometil-benzonitrilo y 100 mg de níquel-Raney en amoníaco metanólico concentrado. Se separó por filtración el catalizador y se concentró en vacío el filtrado.

Rendimiento: 0,870 g (85% del teórico)

$C_8H_7ClF_3N$ (M= 209,600)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 210/212

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 210/212 (Cl)

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, éter de petróleo / EtOAc 2:1).

168b) 1-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-bencil)-urea

A una solución de 0,870 g (4,151 mmol) de 2-cloro-4-trifluorometil-bencilamina (Ejemplo 168a) en 50 ml de THF absoluto se añadieron, a 0 °C, 0,770 g (4,457 mmol) de CDT, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 1,080 g (4,449 mmol) de 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z1b), y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se tomó en diclorometano el residuo. Se lavó la fase orgánica con carbonato potásico acuoso al 15%, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío. Se trituró con diisopropiléter el producto bruto, se separó por filtración el precipitado, se lavó con diisopropiléter, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,570 g (29% del teórico)

$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ (M= 478,346)

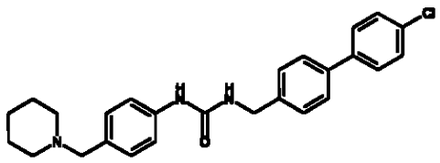
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 478/480/482

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 478/480/482 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,36 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / ciclohexano / amoníaco acuoso concentrado 70:15:15:2).

514

Ejemplo 169:



169) 1-(4'-Cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-urea

Preparada de manera análoga al Ejemplo 168b partiendo de C-(4'-cloro-bifenil-4-il)-metilamina y 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, diclorometano / MeOH 98:2).

Rendimiento: 0,390 g (90% del teórico)

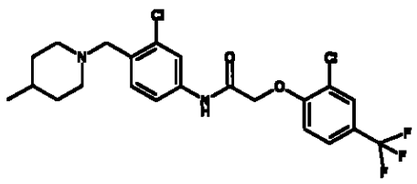
$C_{26}H_{28}ClN_3O$ (M= 433,986)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 434/436

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 434/436 (Cl)

Valor de R_f: 0,42 (Alox, diclorometano / MeOH 39:1).

Ejemplo 170:



170) N-[3-Cloro-4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

A una solución de 0,206 g (0,500 mmol) de N-(3-cloro-4-clorometil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z32b) en 5 ml de THF absoluto se añadieron 0,24 ml (2,000 mmol) de 4-metilpiperidina, y se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo, se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,214 g (90% del teórico)

$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 475,342)

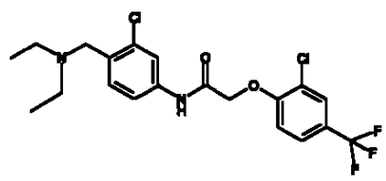
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477/479

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 475/477/479 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,66 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

515

Ejemplo 171:



171) N-(3-Cloro-4-dietilaminometil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 170 partiendo de N-(3-cloro-4--clorometil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida (Z32b) y dietilamina. El producto bruto fue recristalizado en éter de petróleo.

Rendimiento: 0,154 g (69% del teórico)

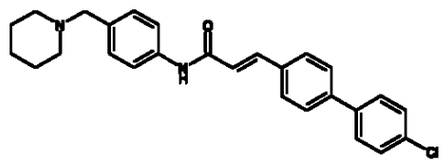
$C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 449,304)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 449/451/453

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 449/451/453 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,53 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Ejemplo 172:



172) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida

Se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente una solución de 0,544 g (2,103 mmol) de ácido (E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acrílico, 0,440 g (2,313 mmol) de 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina, 0,736 g (2,313 mmol) de TBTU, 0,313 g (2,313 mmol) de HOBt y 1,025 ml (7,361 mmol) de trietilamina en 10 ml de DMF, y después se vertió sobre agua de hielo y una pequeña cantidad de EtOAc. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, y se secó en vacío a 80 °C.

Rendimiento: 0,154 g (69% del teórico)

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430,982)

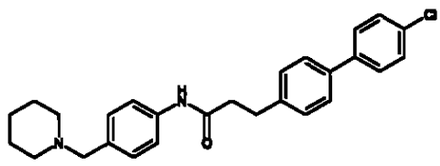
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 431/433 (Cl)

Valor de R_f: 0,31 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

516

Ejemplo 173:



173) 3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-propionamida

Se hidrogenó a temperatura ambiente y 3,4 bares una suspensión de 0,200 g (0,464 mmol) de (E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida (Ejemplo 172) y 100 mg de níquel-Raney en 50 ml de EtOAc. Se separó por filtración el catalizador, se concentró en vacío el filtrado, y se trituró con éter el residuo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter, y se secó a 50 °C en vacío.

Rendimiento: 55 mg (27% del teórico)

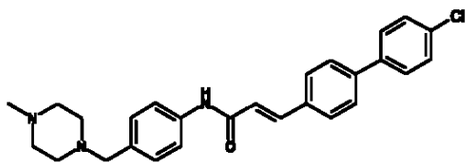
$C_{27}H_{29}ClN_2O$ (M= 432,998)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 433/435

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 433/435 (Cl)

Valor de R_f: 0,23 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Ejemplo 174:



174) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 172 partiendo de ácido (E)-3-(4'--cloro-bifenil-4-il)-acrílico y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Rendimiento: 0,410 g (61% del teórico)

$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445,997)

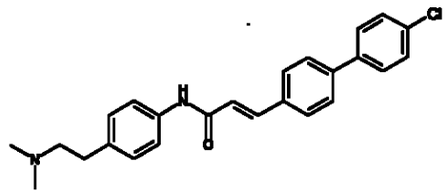
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

517

Ejemplo 175:



175) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-[4-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 172 partiendo de ácido (E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acrílico y 4-(2-dimetilamino-etil)-fenilamina.

Rendimiento: 0,350 g (58% del teórico)

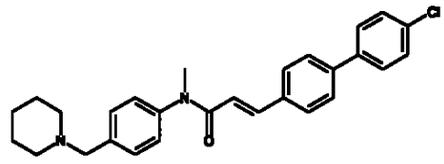
$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M= 404,944)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 405/407 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Ejemplo 176:



176) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-metil-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 172 partiendo de ácido (E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acrílico y metil-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amina.

Rendimiento: 0,200 g (45% del teórico)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445,009)

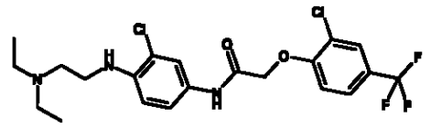
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447 (Cl)

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

518

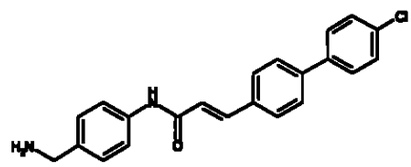
Ejemplo 177:



177) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I partiendo de 0,270 g (1,060 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 0,260 g (1,080 mmol) de 2-cloro-N^1-(2-dietilamino-etil)-benceno-1,4-diamina (Z42b).
Rendimiento: 0,340 g (67% del teórico)
$C_{21}H_{24}Cl_2N_3O_2$ (M= 478,346)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 478/480/482
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 478/480/482 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,45 (Alox, diclorometano / MeOH 45:1).

Ejemplo 178:



178a) Ester *t*-butílico de ácido {4-[(E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acriloilamino]-bencil}--carbámico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 172 partiendo de éster *t*-butílico de ácido (E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acrílico y (4-amino-bencil)-carbámico. El producto bruto se trituró con MeOH, se separó por filtración el precipitado, y se secó en alto vacío.
Rendimiento: 1,000 g (72% del teórico)
$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 462,981)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 463/465
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 463/465 (Cl)
Valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

178b) (E)-N-(4-Aminometil-fenil)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acrilamida

A una suspensión de 0,950 g (2,050 mmol) de éster *t*-butílico de ácido {4-[(E)--3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acriloilamino]-bencil}-carbámico en 50 ml de diclorometano absoluto se añadieron, a temperatura ambiente, 5 ml de TFA, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se añadió tolueno, y se concentró nuevamente en vacío. Se trituró con éter el residuo, se separó por filtración el precipitado, y se secó en vacío a 80 °C. Se obtuvo el producto como la sal de trifluoroacetato.

Rendimiento: 0,930 g (95% del teórico)

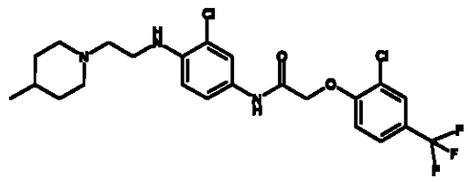
$C_{22}H_{19}ClN_2O * C_2HF_3O_2$ (M= 476,887)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 363/365

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 363/365 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Ejemplo 179:



179) N-{3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamino]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluoro-metil--fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I partiendo de 0,270 g (1,060 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 0,290 g (1,080 mmol) de 2-cloro-N^1-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-benceno-1,4-diamina.(Z43d).

Rendimiento: 0,360 g (67% del teórico)

$C_{23}H_{26}Cl_2F_3N_3O2$ (M= 503,384)

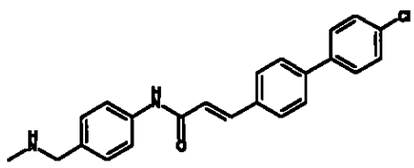
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 504/506/508

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 504/506/508 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,44 (Alox, diclorometano / MeOH 49:1).

520

Ejemplo 180:



180a) Éster *t*-butílico de ácido {4-[(E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acriloilamino]-bencil}-metil-carbámico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 172 partiendo de éster *t*-butílico de ácido (E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acrílico y éster *t*-butílico de ácido (4-amino-bencil)--metil-carbámico (Z33b). Se trituró con MeOH el producto bruto, se separó por filtración el precipitado, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,620 g (43% del teórico)

$C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ (M= 477,008)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 477/479

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 477/479 (Cl)

Valor de R_f: 0,80 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

180b) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-metilaminometil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 178 partiendo de éster *t*-butílico de ácido {4-[(E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-acriloilamino]-bencil}-metil-carbámico (Ejemplo 179). Se obtuvo el producto como sal de trifluoroacetato.

Rendimiento: 0,540 g (87% del teórico)

$C_{23}H_{21}ClN_2O * C_2HF_3O_2$ (M= 490,914)

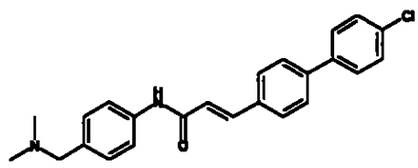
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 377/379

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 377/379 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

521

Ejemplo 181:



181) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-dimetilaminometil-fenil)-acrilamida

A una solución de 0,100 g (0,280 mmol) de (E)-3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-N-(4-metilaminometil-fenil)-acrilamida (Ejemplo 180) en 1 ml de ácido fórmico se añadieron, a 0 °C, 1,00 ml de formaldehído (al 37% en agua), y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 2 horas a 90 °C. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo, y se extrajo exhaustivamente con EtOAc la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se trituró con éter el residuo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter, y se secó en vacío a 100 °C.

Rendimiento: 81 mg (74% del teórico)

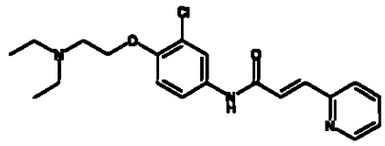
$C_{24}H_{23}ClN_2O$ (M= 390,917)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 391/393

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 391/393 (Cl)

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Ejemplo 182:



182) (E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-piridin-2-il-acrilamida

Preparado de manera análoga al Ejemplo 172 partiendo de ácido (E)-3-piridin-2-il-acrílico y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z2b) a temperatura ambiente (72 horas). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1) y recristalización en éter de petróleo.

Rendimiento: 0,930 g (50% del teórico)

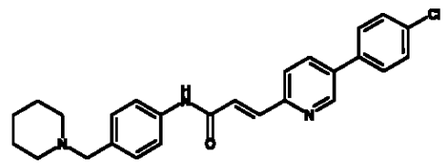
$C_{20}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 373,886)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 374/376

522

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 374/376 (Cl)
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

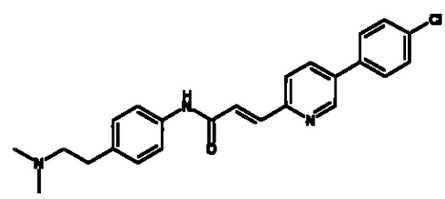
Ejemplo 183:



183) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico (Z34b) y 4-piperidin-1-ilmetil-fenilamina. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / EtOH / amoníaco acuoso concentrado 50:10:0,1).
Rendimiento: 0,450 g (52% del teórico)
$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M= 431,970)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 432/434
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 432/434 (Cl)
Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Ejemplo 184:

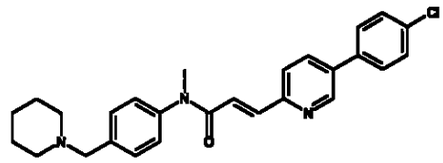


184) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-[4-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico (Z34b) y 4-(2-dimetilamino-etil)-fenilamina. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / EtOH / amoníaco acuoso concentrado 50:10:0,1).
Rendimiento: 0,140 g (45% del teórico)
$C_{24}H_{24}ClN_3O$ (M= 405,931)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 406/408
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 406/408 (Cl)
Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

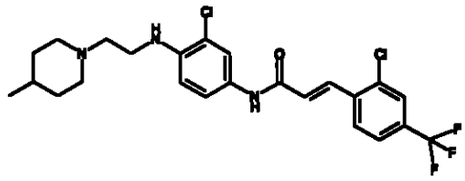
Ejemplo 185:



185) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-metil-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-[5-(4--cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico (Z34b) y metil-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amina. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / EtOH / amoníaco acuoso concentrado 50:10:0,1).
Rendimiento: 0,300 g (67% del teórico)
$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445,997)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 446/448 (Cl)
Valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Ejemplo 186:



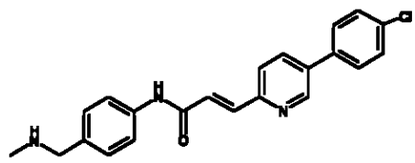
186) (E)-N-{3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamino]-fenil}-3-(2-cloro-4--trifluorometil-fenil)-acrilamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I partiendo de 0,250 g (1,000 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 0,270 g (1,000 mmol) de 2-cloro-N^1-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-benceno-1,4-diamina

524

(Z43d), y se purificó mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III gradiente diclorometano / MeOH 100:0 → 49:1).
Rendimiento: 0,220 g (44% del teórico)
$C_{24}H_{26}Cl_2F_3N_3O$ (M= 500,396)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 500/502/504
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 500/502/504 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,70 (Alox, diclorometano / MeOH 49:1).

Ejemplo 187:



187a) Ester *t*-butílico de ácido (4-{(E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acriloilamino}--bencil)-metil-carbámico

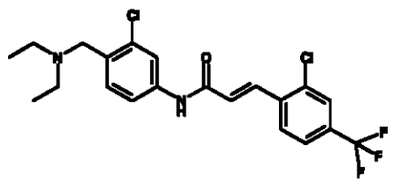
Preparado de manera análoga al Ejemplo 182 partiendo de ácido (E)-3-[5-(4--cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico (Z34b) y éster *t*-butílico de ácido (4-amino-bencil)--carbámico. Se trituró con MeOH el producto bruto, se separó por filtración el precipitado, y se secó en alto vacío.
Rendimiento: 0,620 g (86% del teórico)
$C_{27}H_{28}ClN_3O_3$ (M= 477,996)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 478/480
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 478/480 (Cl)
Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

187b) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-(4-metilaminometil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 178b partiendo de éster *t*-butílico de ácido (4-{(E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acriloilamino}-bencil)-metil-carbámico. Se obtuvo el producto como sal de trifluoroacetato.
Rendimiento: 0,500 g (81% del teórico)
$C_{22}H_{20}ClN_3O * C_2HF_3O_2$ (M= 491,901)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 378/380
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 278/380 (Cl)
Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

525

Ejemplo 188:



188) (E)-*N*-(3-Cloro-4-dietilaminometil-fenil)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 3-cloro-4-dietilaminometil-fenilamina (Z35b). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Rendimiento: 0,192 g (43% del teórico)

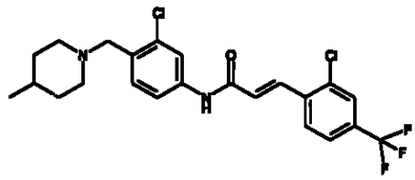
$C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M= 445,316)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447/449

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447/449 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,53 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Ejemplo 189:



189) (E)-N-[3-Cloro-4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 3-cloro-4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilamina (Z36b). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, éter de petróleo / EtOAc 3:1).

Rendimiento: 0,176 g (37% del teórico)

$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 471,354)

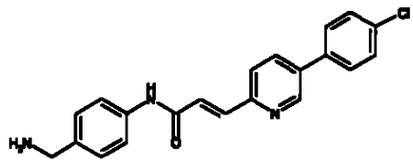
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 471/473/475

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 471/473/475 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,47 (Alox, diclorometano / MeOH 50:1).

526

Ejemplo 190:



190a) Ester *t*-butílico de ácido (4-{(E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acriloilamino}--bencil)-carbámico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 182 partiendo de ácido (E)-3-[5-(4--cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrílico (Z34b) y éster *t*-butílico de ácido (4-amino-bencil)-metil--carbámico (Z33b). Se trituró con MeOH el producto bruto, se separó por filtración el precipitado, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,610 g (88% del teórico)

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$ (M= 463,968)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 464/466

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 464/466 (Cl)

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

190b) (E)-N-(4-Aminometil-fenil)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 178 partiendo de éster *t*-butílico de ácido (4-{(E)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acriloilamino}-bencil)-carbámico (Ejemplo 186). Se obtuvo el producto como la sal de trifluoroacetato.

Rendimiento: 0,600 g (99% del teórico)

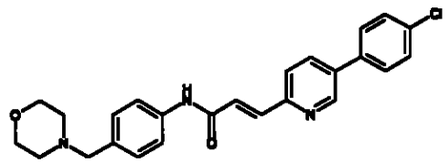
$C_{21}H_{18}ClN_3O * C_2HF_3O_2$ (M= 477,874)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 362/364

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 362/364 (Cl)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

Ejemplo 191:



191) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-acrilamida

A una solución de 0,130 g (0,310 mmol) de (E)-*N*-(4-clorometil-fenil)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrilamida (Z38b) en 20 ml de THF se añadieron 80 µl (0,930 mmol) de morfolina, y se agitó la mezcla durante 5 horas a 50 °C y durante 5 horas a 75 °C. Se añadieron otros 200 µl de morfolina, y se agitó la mezcla durante 5 horas a 70 °C. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1). Se trituró con éter el producto, se separó por filtración el precipitado, y se secó en vacío a 70 °C.

Rendimiento: 80 mg (60% del teórico)

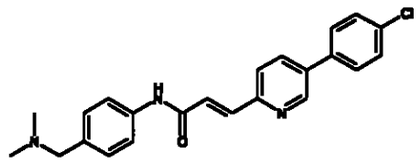
$C_{25}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 433,942)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 434/436

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 434/436 (Cl)

Valor de R_f: 0,50 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1).

Ejemplo 192:



192) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-(4-dimetilaminometil-fenil)-acrilamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 181 partiendo de (E)-N-(4-aminometil-fenil)-3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-acrilamida (Ejemplo 190).

Rendimiento: 0,120 g (56% del teórico)

$C_{23}H_{22}ClN_3O$ (M= 391,904)

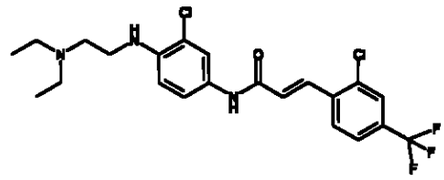
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 392/394

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 392/394 (Cl)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH / amoníaco acuoso concentrado 90:10:0,1).

528

Ejemplo 193:



193) (E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

Preparada en DMF de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 2-cloro-N^1-(2-dietilamino-etil)--benceno-1,4-diamina (Z42b). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, diclorometano / MeOH 49:1) y mediante trituración en éter/éter de petróleo.

Rendimiento: 0,215 g (45% del teórico)

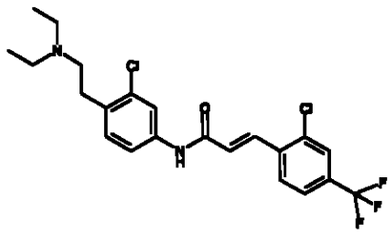
$C_{22}H_{24}Cl_2F_3N_3O$ (M= 474,357)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 474/476/478

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 474/476/478 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,58 (Alox, diclorometano / MeOH 49:1).

Ejemplo 194:



194) (E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)--acrilamida

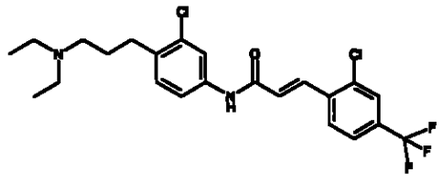
Preparada en DMF de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etil)--fenilamina (Z44d). Se vertió en agua de hielo la mezcla de reacción, se separó mediante filtración el precipitado, se lavó con agua, y se secó en alto vacío. Se trituró con éter el residuo, se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter, y se secó en alto vacío.

Rendimiento: 0,278 g (60% del teórico)

$C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_2O$ (M= 459,343)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 459/461/463
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 459/461/463 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,32 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 1:1).

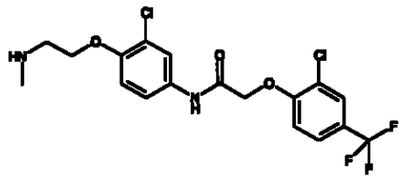
Ejemplo 195:



195) (E)-N-[3-Cloro-4-(3-dietilamino-propil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)--acrilamida

Dentro de un horno de microondas, y en un recipiente de reacción cerrado, se calentó a 100 °C durante 5 minutos una solución de 0,290 g (0,603 mmol) de (E)-*N*-[4--(3-bromo-propil)-3-cloro-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (Z45d) en 2 ml de dietilamina. Se diluyó con EtOAc la mezcla de reacción, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. Se trituró con éter el residuo, se separó por filtración el precipitado, se lavó con éter y se secó en alto vacío.
Rendimiento: 0,180 g (63% del teórico)
$C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_2O$ (M= 473,370)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 473/475/477
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 473/475/477 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,33 (Alox, diclorometano / MeOH 30:1).

Ejemplo 196:



196a) N-[4-(N-*t*-Butoxicarbonil-2-metilamino-etoxi)-3-cloro-fenilamin]-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 143 a partir de 260 mg (1,00 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b), 0,120 ml (1,10

530

mmol) de N-metilmorfolina, 0,140 ml (1,10 mmol) de cloroformiato de isobutilo, y 330 mg (1,10 mmol) de 4-(N-*t*-butoxicarbonil-2-metilamino-etoxi)-3-cloro-fenilamina (Z40b).

Rendimiento: 0,54 g (100% del teórico)

$C_{23}H_{28}Cl_2F_3N_2O_5$ (M= 537,36)

Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 535/537/539

Hallado: pico molecular $(M-H)^-$: 535/537/539 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,75 (gel de sílice, diclorometano/metanol 19:1)

196b) N-[4-(2-Metilamino-etoxi)-3-cloro-fenilamin]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 115, a partir de 560 mg (1,04 mmol) de N-[4-(N-*t*-butoxicarbonil-2-metilamino-etoxi)-3-cloro-fenilamin]-2-(2--cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida.

Rendimiento: 0,43 g (94% del teórico)

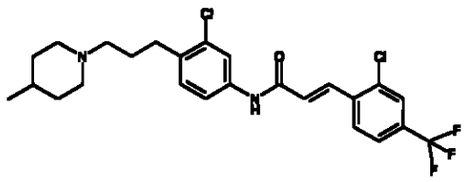
$C_{18}H_{17}Cl_2F_3N_2O_3$ (M= 437,24)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 437/439/441

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 437/439/441

Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 197:



197) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metil-fenil]-acetamida

Dentro de un horno de microondas, y en un recipiente de reacción cerrado, se calentó a 100 °C durante 5 minutos una solución de 0,290 g (0,603 mmol) de (E)-*N*-[4--(3-bromo-propil)-3-cloro-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (Z45d) y 0,270 g (2,614 mmol) de 4-metilpiperidina. Se diluyó con EtOAc la mezcla de reacción, se separó el precipitado formado, se separó por filtración el precipitado fromado, se agitó con solución 1N de NaOH, se lavó con agua, y se secó en alto vacío.

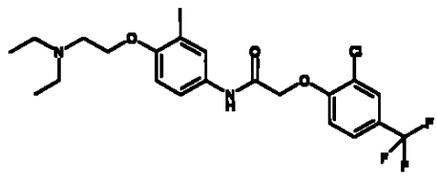
Rendimiento: 0,280 g (93% del teórico)

$C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_2O$ (M= 499,408)

531

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 499/501/503
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 499/501/503 (Cl_2)
Valor de R_f: 0,33 (Alox, diclorometano / MeOH 30:1).

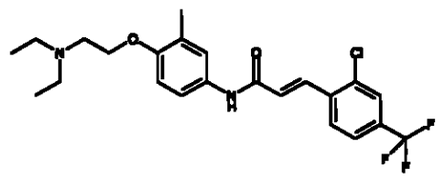
Ejemplo 198:



198) N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-metil-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I, a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 100 mg (0,44 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metil-fenilamina (Z39b). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.
Rendimiento: 51 mg (25% del teórico)
$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 458,91)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 459/461
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 459/461
Valor de R_f: 0,4 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 199:



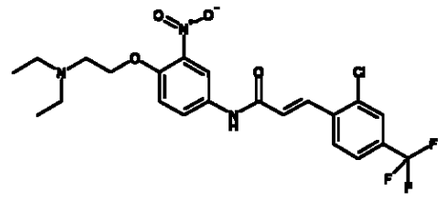
199) (E)-N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-3-metil-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119, a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 100 mg (0,44 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metil-fenilamina (Z39b). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.
Rendimiento: 44 mg (22% del teórico)

532

$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_2$ (M= 454,92)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 454/456
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 455/456
Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

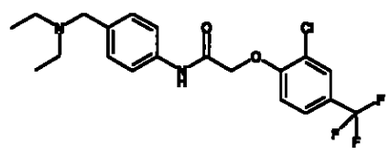
Ejemplo 200:



200) (E)-3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenil]-
-acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 110 mg (0,44 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenilamina (Z31a). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.
Rendimiento: 27 mg (13% del teórico)
$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_4$ (M= 485,89)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 485/487
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 486/488
Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 201:



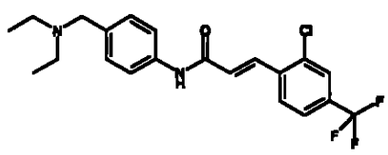
201) N-(4-Dietilaminometil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 80 mg (0,44 mmol) de 4-dietilaminometil-fenilamina (véase su preparación en el documento WO 01/27081). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.
Rendimiento: 92 mg (50% del teórico)

533

$C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M= 414,85)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 414/416
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 415/417
Valor de R_f: 0,25 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

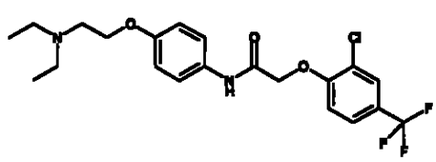
Ejemplo 202:



202) (E)-N-(4-Dietilaminometil-fenil)-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 80 mg (0,44 mmol) de 4-dietilaminometil-fenilamina (véase su preparación en el documento WO 01/27081). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.
Rendimiento: 27 mg (15% del teórico)
$C_{21}H_{22}ClF_3N_2O$ (M= 410,87)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 410/412
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 411/413
Valor de R_f: 0,15 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 203:



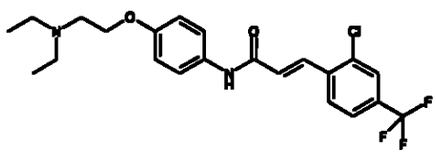
203) N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 90 mg (0,44 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z5b). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.
Rendimiento: 45 mg (23% del teórico)
$C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M= 444,88)
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 444/446
Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 445/447

534

Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 204:



204) (E)-N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 90 mg (0,44 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina (Z5b). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 35 mg (18% del teórico)

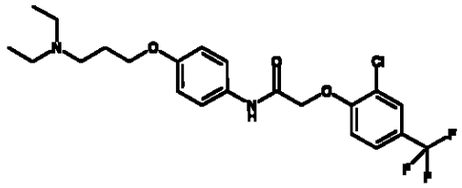
$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M= 440,89)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 440/442

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 441/443

Valor de R_f: 0,2 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 205:



205) N-[4-(3-Dietilamino-propiloxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 100 mg (0,44 mmol) de 4-(3-dietilamino-propiloxi)-fenilamina (véase su preparación en el documento WO 99/52869). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 48 mg (23,8% del teórico)

$C_{22}H_{26}ClF_3N_2O_3$ (M= 458,91)

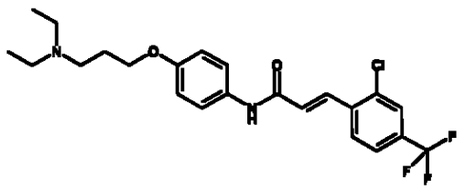
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 458/460

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 459/61

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

535

Ejemplo 206:



206) (E)-N-[4-(3-Dietilamino-propiloxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 100 mg (0,44 mmol) de 4-(3-dietilamino-propiloxi)-fenilamina (véase su preparación en el documento WO 99/52869). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 33 mg (16% del teórico)

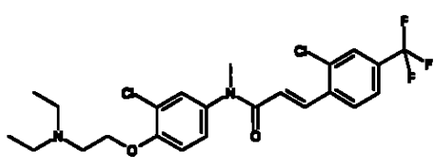
$C_{23}H_{26}ClF_3N_2O_2$ (M= 454,92)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 454/456

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 455/7

Valor de R_f: 0,39 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 207:



207) (E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-N-metil-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 110 mg (0,44 mmol) de N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-metilamina (Z125b). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 38 mg (18% del teórico)

$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489,36)

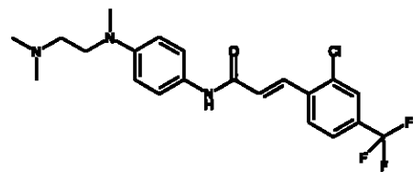
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 487/489/491

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 489/91/93

Valor de R_f: 0,48 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

536

Ejemplo 208:



208) (E)-N-{4-[N-(2-Dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 90 mg (0,44 mmol) de N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benceno-1,4-diamina (Z141b). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 34 mg (18% del teórico)

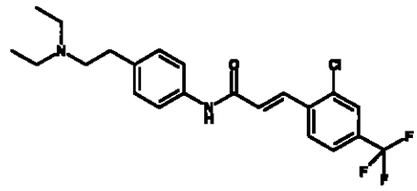
$C_{21}H_{23}ClF_3N_3O$ (M= 425,88)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 425/427

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 426/8

Valor de R_f: 0,29 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 209:



209) (E)-N-[4-(2-Dietilamino-etil)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 90 mg (0,44 mmol) de 4-(2-dietilamino-etil)-fenilamina (véase su preparación en el documento WO 01/27081). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 27 mg (14% del teórico)

$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O$ (M= 424,89)

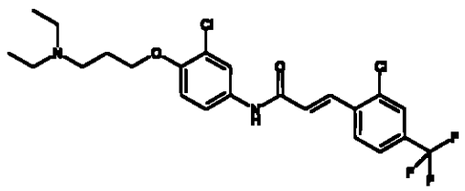
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 424/426

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 425/27

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

537

Ejemplo 210:



210) (E)-N-[3-Cloro-4-(3-dietilamino-propiloxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acrilamida

Se preparó el producto de manera análoga al Ejemplo 119 a partir de 100 mg (0,40 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 110 mg (0,44 mmol) de 3-cloro-4-(3-dietilamino-propiloxi)-fenilamina (Z29b). Se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 38 mg (18% del teórico)

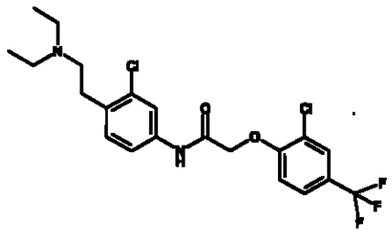
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489,36)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 489/491

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 489/91/93

Valor de R_f: 0,36 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 211:



211) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 3-cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenilamina (Z44d). Se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo, y se extrajo con EtOAc la fase acuosa. Se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, y se concentró en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente éter de petróleo / EtOAc 5:2 → 1:1).

Rendimiento: 0,258 g (65% del teórico)

$C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 463,331)

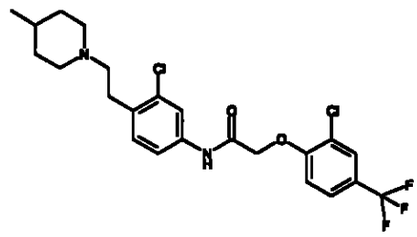
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 463/465/467

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 463/465/467 (Cl_2)

538

Valor de R_f: 0,46 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 1:1)

Ejemplo 212:



212) N-[3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

Preparada de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y 3-cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenilamina (Z46c). Se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo, y se extrajo con EtOAc la fase acuosa. Se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, y se concentró en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente éter de petróleo / EtOAc 3:1 → 1:1).

Rendimiento: 0,218 g (52% del teórico)

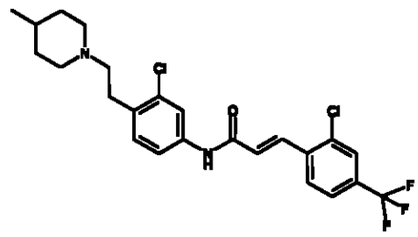
$C_{23}H_{25}Cl_2F_3N_2O_2$ (M= 489,369)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 489/491/493

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 489/491/493 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,46 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 1:1)

Ejemplo 213:



213) (E)-N-[3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

Preparada en DMF de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 3-cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)--etil]-fenilamina (Z46c). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente éter de petróleo / EtOAc 3:1 → 2:1), y a continuación fue triturado con éter de petróleo.

Rendimiento: 0,240 g (51% del teórico)

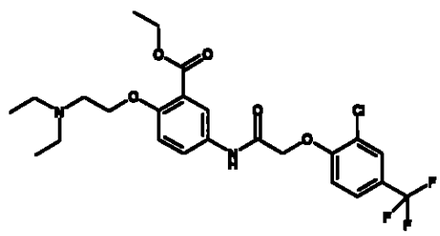
$C_{24}H_{25}Cl_2F_3N_2O$ (M= 485,381)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 485/487/489

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 485/487/489 (Cl_2)

Valor de R_f: 0,38 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 1:1)

Ejemplo 214:



214) Ester etílico de ácido 5-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-2-(2--dietilamino-etoxi)-benzoico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 143 partiendo de ácido (2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acético (Z2b) y éster etílico de ácido 5-amino-2-(2-dietilamino--etoxi)-benzoico. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se disolvió en diclorometano el residuo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía en columna

540

(óxido de aluminio, neutro, actividad II-III, gradiente éter de petróleo / EtOAc 70:30 → 50:50) proporcionó el producto.

Rendimiento: 1,220 g (59% del teórico)

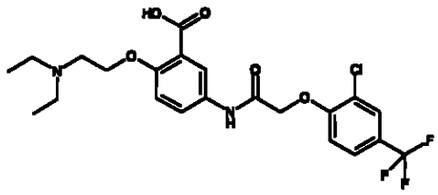
$C_{24}H_{28}ClF_3N_2O_5$ (M= 516,949)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 517/519

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 517/519 (Cl)

Valor de R_f: 0,62 (Alox, éter de petróleo / EtOAc 2:1)

Ejemplo 215:



215) Acido 5-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-2-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico

A una solución de 1,00 g (1,934 mmol) de éster etílico de ácido 5-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-2-(2-dietilamino-etoxi)-benzoico en 30 ml EtOH se añadieron 4,00 ml de solución acuosa 1 M de NaOH, y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 4,00 ml de HCl acuoso 1 M, y nuevamente se agitó durante 1 hora. Se concentró en vacío la mezcla de reacción, se añadió agua, y se separó por filtración el precipitado.

Rendimiento: 0,220 g (23% del teórico)

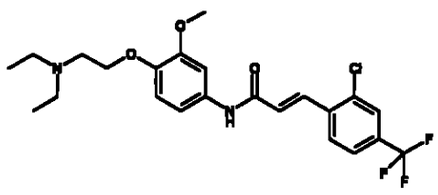
$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_5$ (M= 488,895)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 487/489

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 487/489 (Cl)

Valor de R_f: 0,36 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

Ejemplo 216:



541

216) (E)-3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]--acrilamida

Se preparó el producto de acuerdo con la metódica general I partiendo de 0,100 g (0,400 mmol) de ácido (E)-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrílico (Z37b) y 0,121 g (0,440 mmol) de 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamina. El producto bruto fue purificado mediante HPLC (Stable Bond C18; 3,5 µm; agua / acetonitrilo / ácido fórmico 9:1:0,01 → 1:9:0,01 en el transcurso de 9 minutos), y se obtuvo el producto como la sal de formiato.

Rendimiento: 41 mg (20% del teórico)

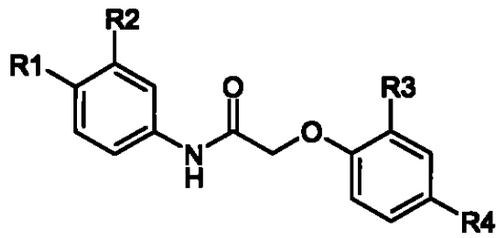
$C_{23}H_{28}ClF_3N_2O_3 * CH_2O_2$ (M= 516,949)

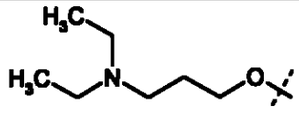
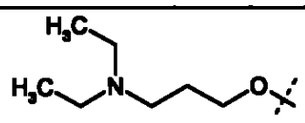
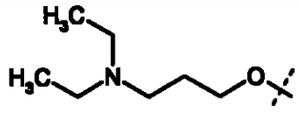
Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 471/473

Hallado: pico molecular $(M+H)^+$: 471/473 (Cl)

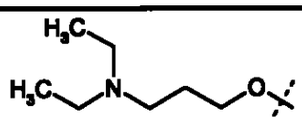
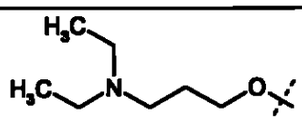
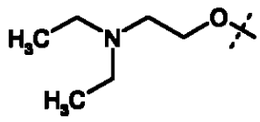
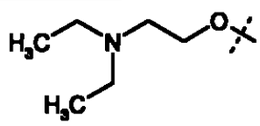
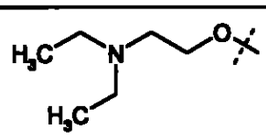
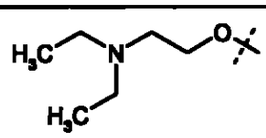
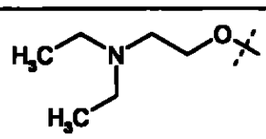
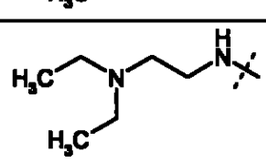
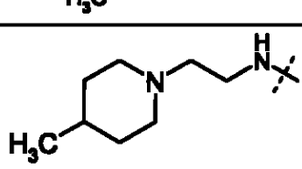
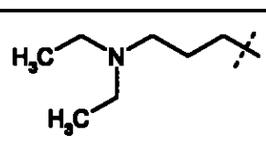
Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, diclorometano / MeOH 9:1)

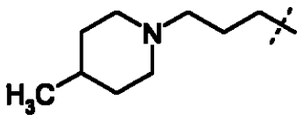
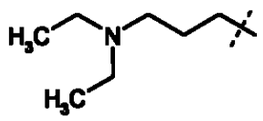
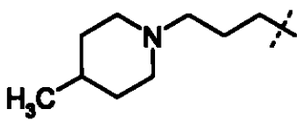
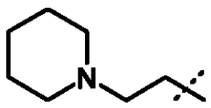
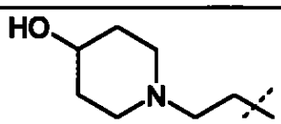
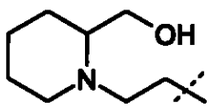
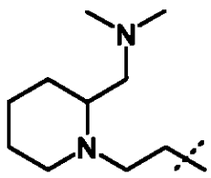
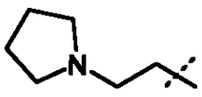
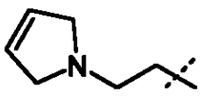
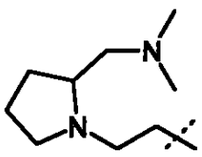
Los siguientes compuestos se pueden preparar de manera análoga a los Ejemplos antes indicados:



Ejemplo	R1	R2	R3	R4
217		-OMe	-Cl	$-CF_3$
218		-Br	-Cl	$-CF_3$
219		-CN	-Cl	$-CF_3$

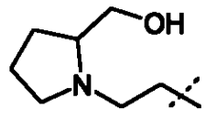
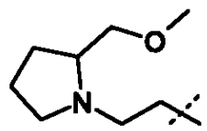
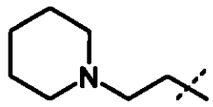
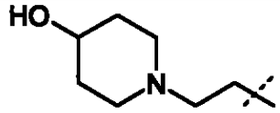
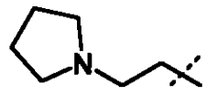
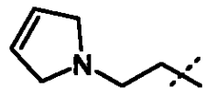
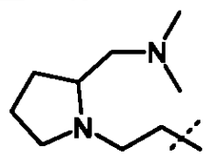
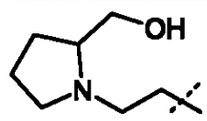
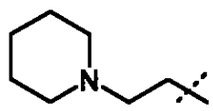
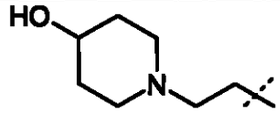
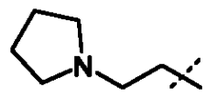
542

220		-F	-Cl	$-CF_3$
221		$-CH_3$	-Cl	$-CF_3$
222		-F	-Cl	$-CF_3$
223		-F	-Cl	$-CF_3$
224		-COOEt	-Cl	$-CF_3$
225		-COOH	-Cl	$-CF_3$
226		$-CONH_2$	-Cl	$-CF_3$
227		-Cl	-Cl	$-CF_3$
228		-Cl	-Cl	$-CF_3$
229		-Cl	-Cl	$-CF_3$

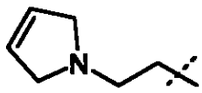
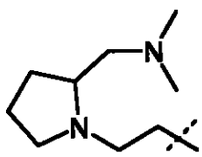
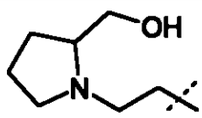
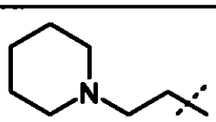
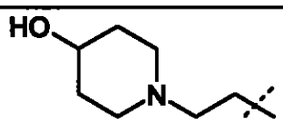
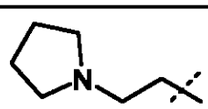
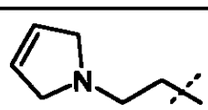
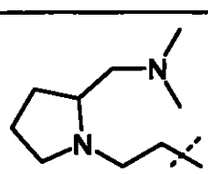
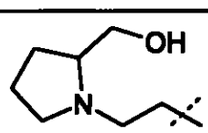
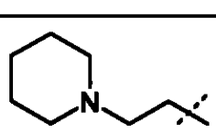
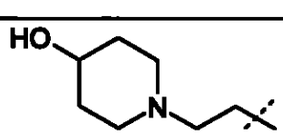
230		-Cl	-Cl	$-CF_3$
231		-H	-Cl	$-CF_3$
232		-H	-Cl	$-CF_3$
233		-Cl	-Cl	$-CF_3$
234		-Cl	-Cl	$-CF_3$
235		-Cl	-Cl	$-CF_3$
236		-Cl	-Cl	$-CF_3$
237		-Cl	-Cl	$-CF_3$
238		-Cl	-Cl	$-CF_3$
240		-Cl	-Cl	$-CF_3$

543

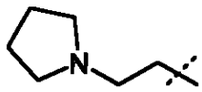
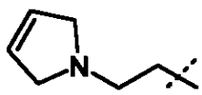
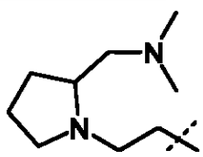
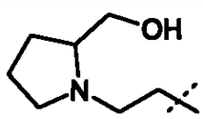
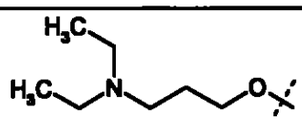
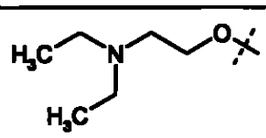
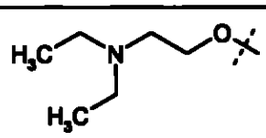
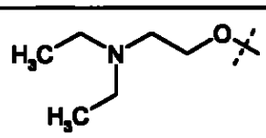
544

241		-Cl	-Cl	$-CF_3$
242		-Cl	-Cl	$-CF_3$
243		-Br	-Cl	$-CF_3$
244		-Br	-Cl	$-CF_3$
245		-Br	-Cl	$-CF_3$
246		-Br	-Cl	$-CF_3$
247		-Br	-Cl	$-CF_3$
248		-Br	-Cl	$-CF_3$
249		-OMe	-Cl	$-CF_3$
250		-OMe	-Cl	$-CF_3$
251		-OMe	-Cl	$-CF_3$

545

252		-OMe	-Cl	$-CF_3$
253		-OMe	-Cl	$-CF_3$
254		-OMe	-Cl	$-CF_3$
255		-Cl	-Cl	-Br
256		-Cl	-Cl	-Br
257		-Cl	-Cl	-Br
258		-Cl	-Cl	-Br
259		-Cl	-Cl	-Br
260		-Cl	-Cl	-Br
261		-Cl	-Cl	-Ph
262		-Cl	-Cl	-Ph

546

263		-Cl	-Cl	-Ph
364		-Cl	-Cl	-Ph
265		-Cl	-Cl	-Ph
266		-Cl	-Cl	-Ph
267		-Cl	-Cl	-Ph
268		-Br	-Cl	-Ph
269		-OMe	-Cl	-Ph
270		-CN	-Cl	-Ph

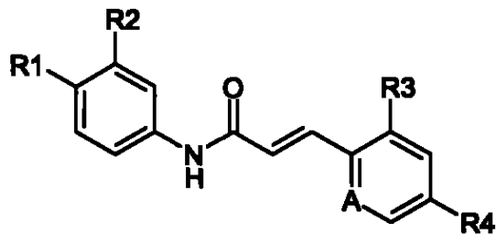
5

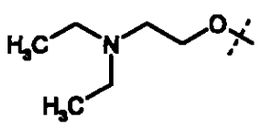
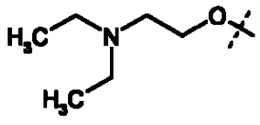
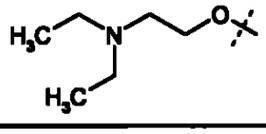
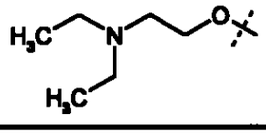
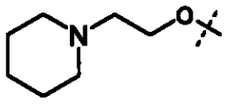
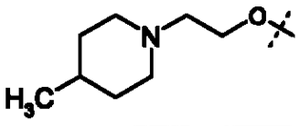
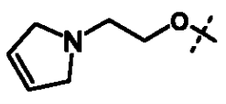
10

547

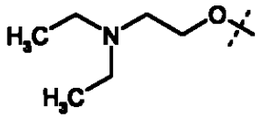
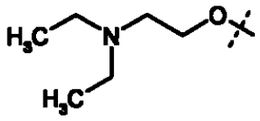
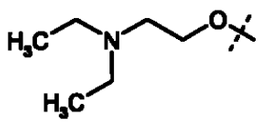
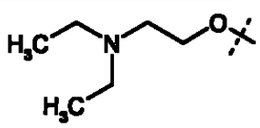
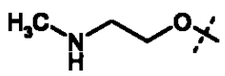
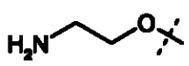
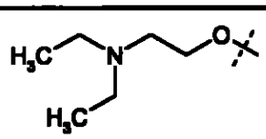
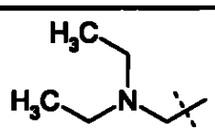
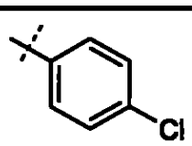
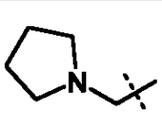
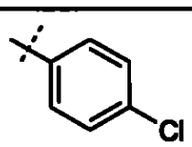
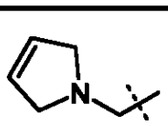
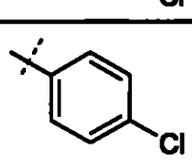
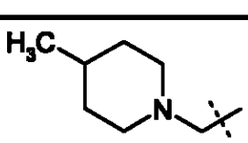
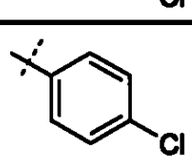
Los siguientes compuestos se pueden preparar de manera análoga a los Ejemplos antes indicados:

5

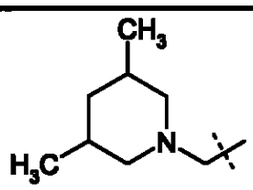
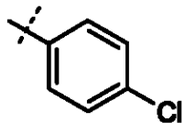
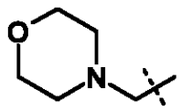
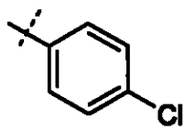
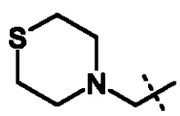
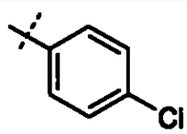
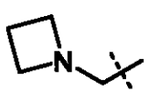
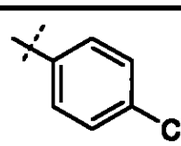
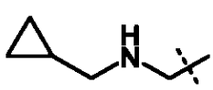
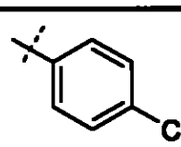
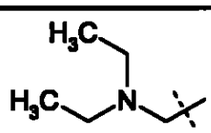
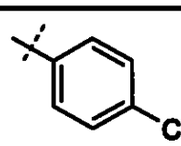
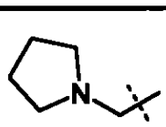
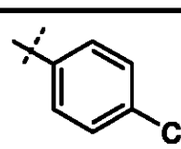
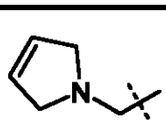
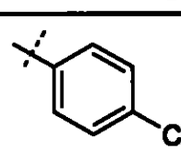
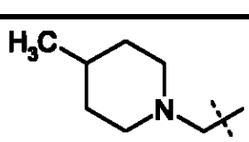
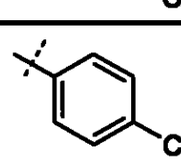


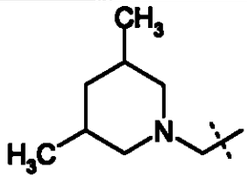
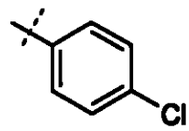
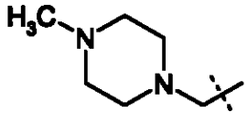
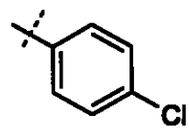
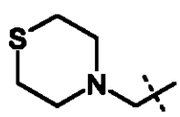
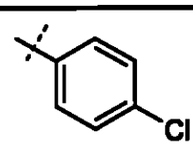
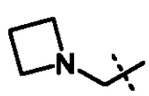
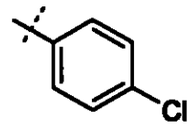
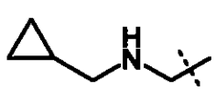
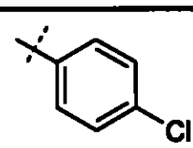
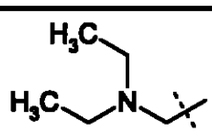
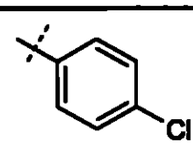
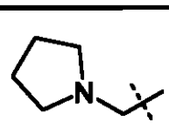
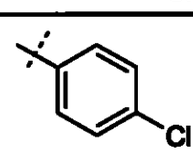
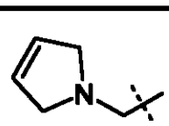
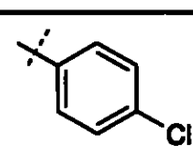
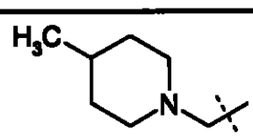
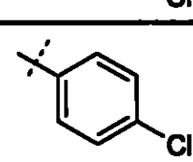
Nummer	R1	R2	R3	R4	A
271		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
272		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
273		-CN	-Cl	$-CF_3$	CH
274		-F	-Cl	$-CF_3$	CH
275		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
276		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
277		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH

548

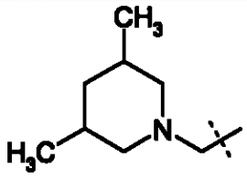
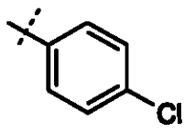
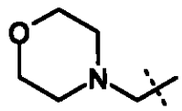
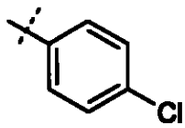
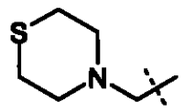
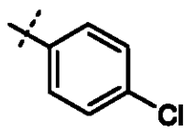
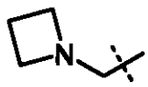
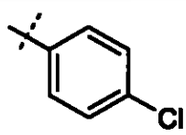
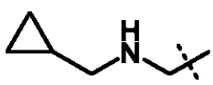
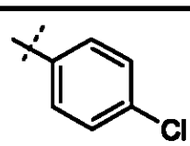
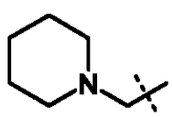
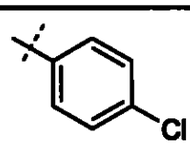
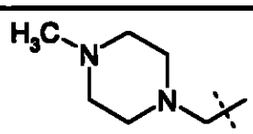
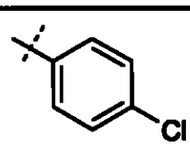
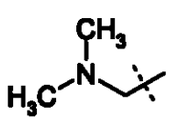
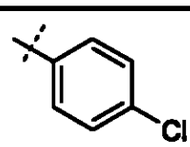
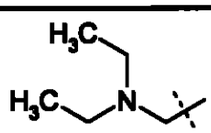
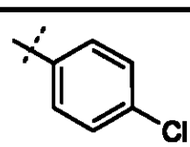
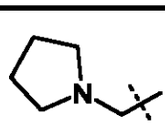
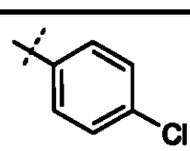
278		$-NO_2$	-Cl	$-CF_3$	CH
279		-COOEt	-Cl	$-CF_3$	CH
280		-COOH	-Cl	$-CF_3$	CH
281		$-CONH_2$	-Cl	$-CF_3$	CH
282		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
283		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
284		-Cl	-Cl	-Ph	CH
285		-H	-H		CH
286		-H	-H		CH
287		-H	-H		CH
288		-H	-H		CH

549

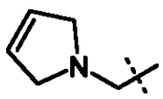
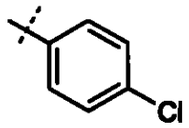
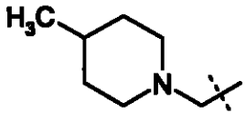
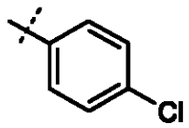
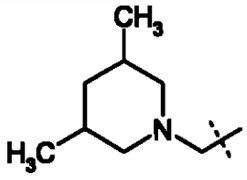
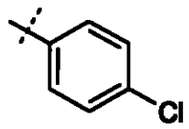
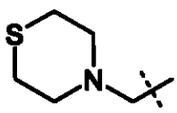
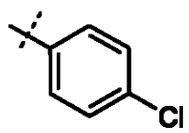
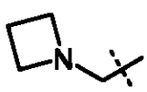
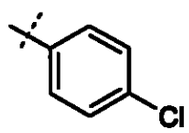
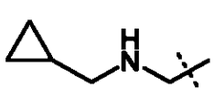
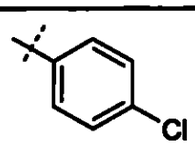
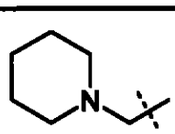
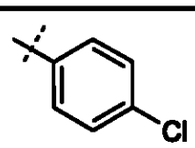
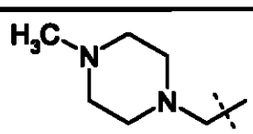
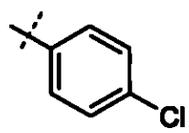
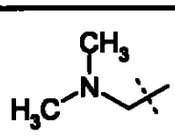
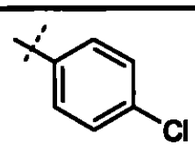
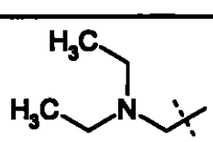
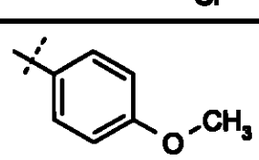
289		-H	-H		CH
290		-H	-H		CH
291		-H	-H		CH
292		-H	-H		CH
293		-H	-H		CH
294		-H	-H		N
295		-H	-H		N
296		-H	-H		N
297		-H	-H		N

298		-H	-H		N
299		-H	-H		N
300		-H	-H		N
301		-H	-H		N
302		-H	-H		N
303		-Cl	-H		CH
304		-Cl	-H		CH
305		-Cl	-H		CH
306		-Cl	-H		CH

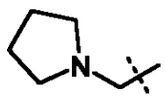
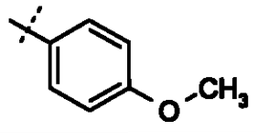
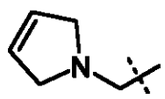
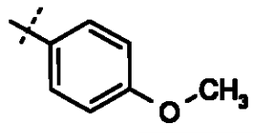
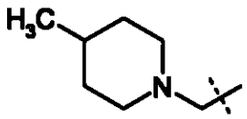
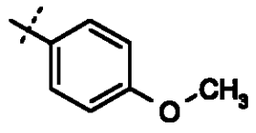
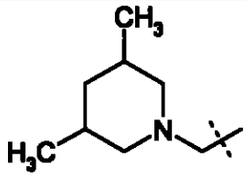
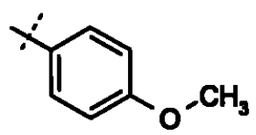
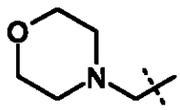
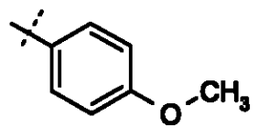
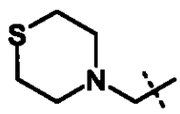
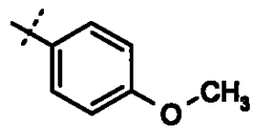
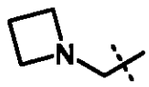
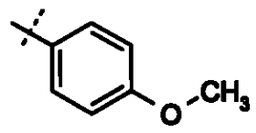
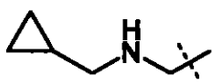
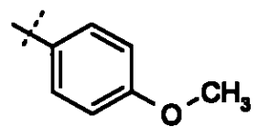
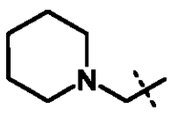
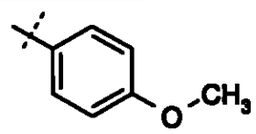
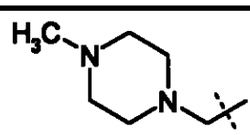
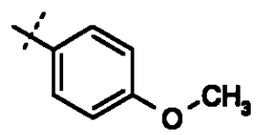
551

307		-Cl	-H		CH
308		-Cl	-H		CH
309		-Cl	-H		CH
310		-Cl	-H		CH
311		-Cl	-H		CH
312		-Cl	-H		CH
313		-Cl	-H		CH
314		-Cl	-H		CH
315		-Cl	-H		N
316		-Cl	-H		N

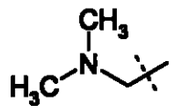
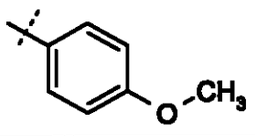
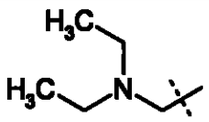
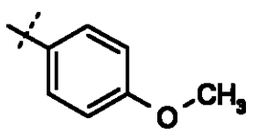
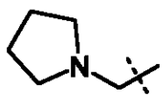
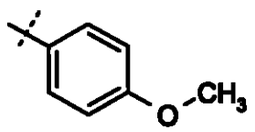
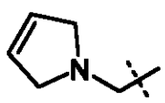
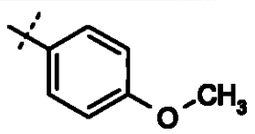
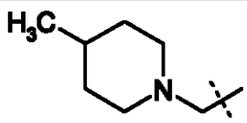
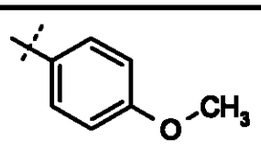
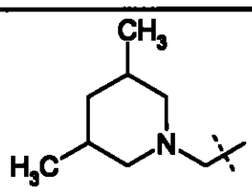
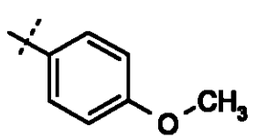
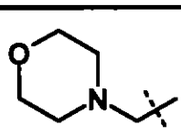
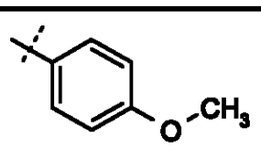
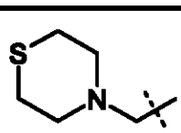
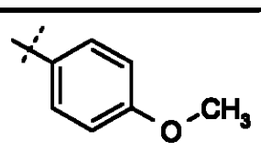
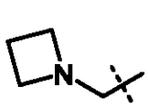
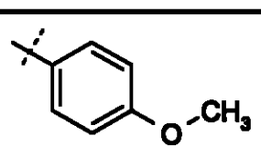
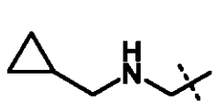
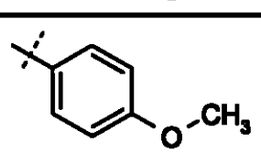
552

317		-Cl	-H		N
318		-Cl	-H		N
319		-Cl	-H		N
320		-Cl	-H		N
321		-Cl	-H		N
322		-Cl	-H		N
323		-Cl	-H		N
324		-Cl	-H		N
325		-Cl	-H		N
326		-H	-H		CH

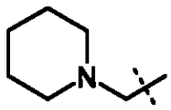
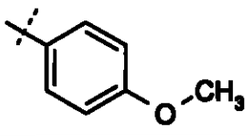
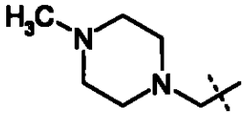
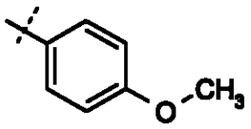
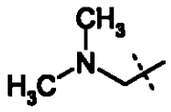
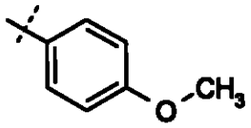
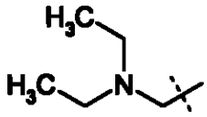
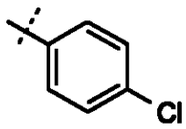
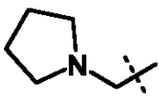
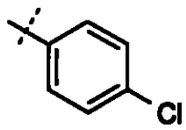
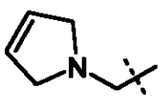
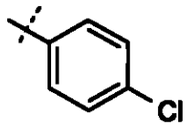
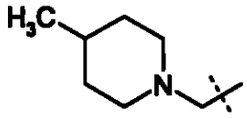
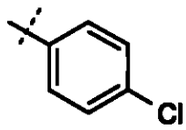
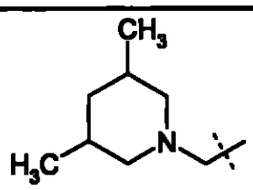
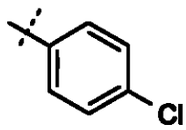
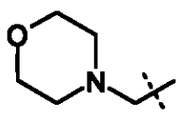
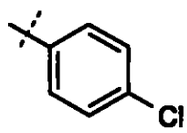
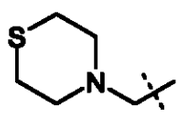
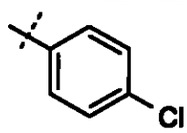
553

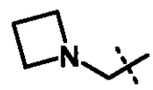
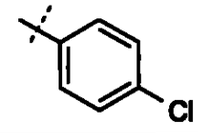
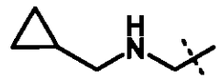
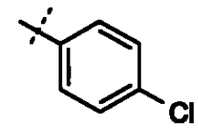
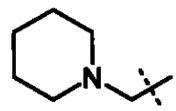
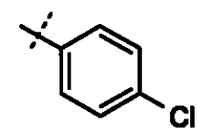
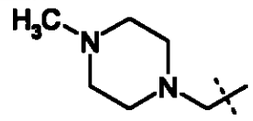
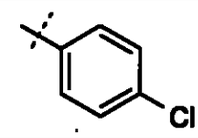
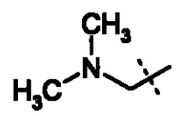
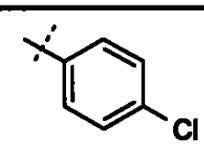
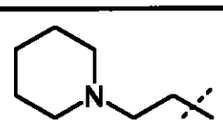
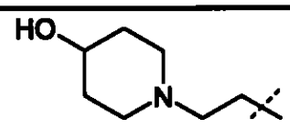
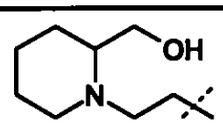
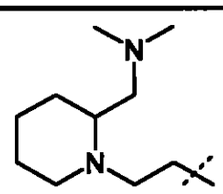
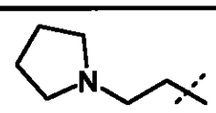
327		-H	-H		CH
328		-H	-H		CH
329		-H	-H		CH
330		-H	-H		CH
331		-H	-H		CH
332		-H	-H		CH
333		-H	-H		CH
334		-H	-H		CH
335		-H	-H		CH
336		-H	-H		CH

554

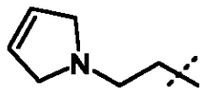
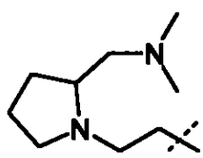
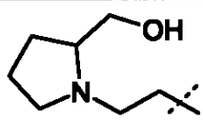
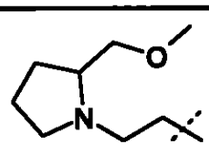
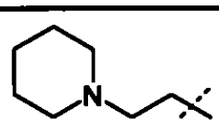
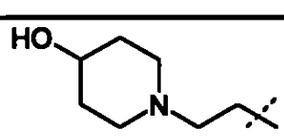
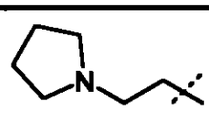
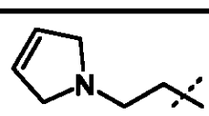
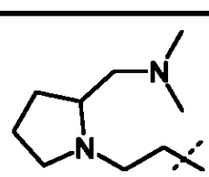
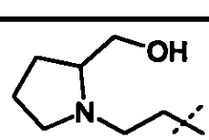
337		-H	-H		CH
338		-H	-H		N
339		-H	-H		N
340		-H	-H		N
341		-H	-H		N
342		-H	-H		N
343		-H	-H		N
344		-H	-H		N
345		-H	-H		N
346		-H	-H		N

555

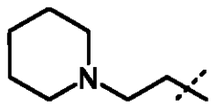
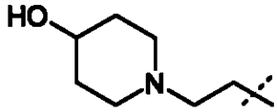
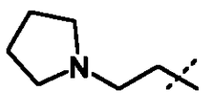
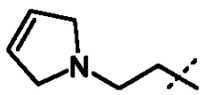
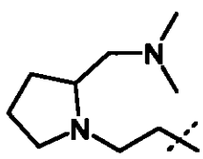
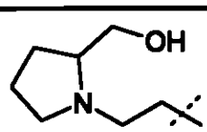
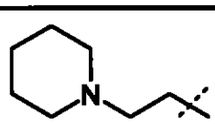
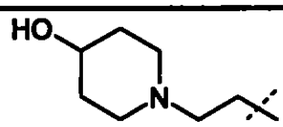
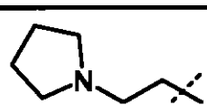
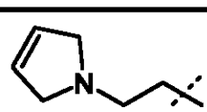
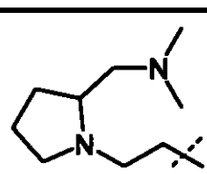
347		-H	-H		N
348		-H	-H		N
349		-H	-H		N
350		-H	-F		CH
351		-H	-F		CH
352		-H	-F		CH
353		-H	-F		CH
354		-H	-F		CH
355		-H	-F		CH
356		-H	-F		CH

357		-H	-F		CH
358		-H	-F		CH
359		-H	-F		CH
360		-H	-F		CH
361		-H	-F		CH
362		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
363		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
364		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
365		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
366		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH

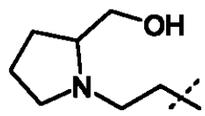
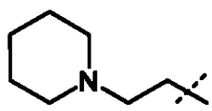
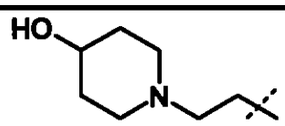
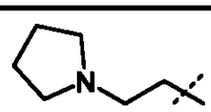
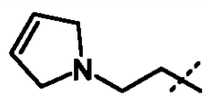
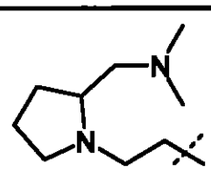
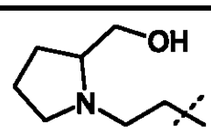
559

367		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
368		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
369		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
370		-Cl	-Cl	$-CF_3$	CH
371		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
372		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
373		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
374		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
375		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH
376		-Br	-Cl	$-CF_3$	CH

558

377		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
378		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
379		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
380		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
381		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
382		-OMe	-Cl	$-CF_3$	CH
383		-Cl	-Cl	-Ph	CH
384		-Cl	-Cl	-Ph	CH
385		-Cl	-Cl	-Ph	CH
386		-Cl	-Cl	-Ph	CH
387		-Cl	-Cl	-Ph	CH

559

388		-Cl	-Cl	-Ph	CH
389		-Cl	-H	-Ph	N
390		-Cl	-H	-Ph	N
391		-Cl	-H	-Ph	N
392		-Cl	-H	-Ph	N
393		-Cl	-H	-Ph	N
394		-Cl	-H	-Ph	N

A continuación se describen procedimientos de ensayo para determinar la actividad antagonista hacia un receptor de MCH. Además de éstos se pueden emplear también otros procedimientos de ensayo conocidos para el técnico, por ejemplo por medio de la inhibición de la represión de la producción de cAMP, en donde interviene como mediador el receptor de MCH, tal como ha sido descrito por M. Hoogduijn y otros en "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res. Commun. 296 (2002) 698-701, así como por medio de la medición con biosensores de la fijación de MCH al receptor de MCH en presencia de sustancias antagonistas mediante resonancia plasmónica, tal como ha sido descrito por O.P. Karlsson y S. Lofas en "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138. En las fuentes bibliográficas y

560

documentos de patente mencionados al principio se encuentran otros métodos de ensayo para el estudio de la actividad antagonista hacia receptor de MCH, cuya descripción de dichos métodos de ensayo es adoptada junto con la presente en esta solicitud.

Ensayo de fijación a receptor MCH-1

Método:	fijación de MCH a células transfectadas con hMCH-1R
Especie:	humana
Células de ensayo:	hMCH-1R transfectado de manera estable en células CHO/G_{alfa}16
Resultados:	valores de CI_{50}

Con ayuda de una jeringa (aguja 0,6 x 25 mm) se resuspenden membranas procedentes de células CHO/G_{alfa}16 transfectadas de manera estable con hMCH-1R humano, y se diluyen hasta una concentración de 5 hasta 15 µg/ml en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 2 mM, pH 7,00; seroalbúmina de bovino (exenta de proteasa) al 0,1 %, bacitracina al 0,021 %, aprotinina 1 µg/ml, leupeptina 1 µg/ml y fosforamidón 1 µM).

200 microlitros de esta fracción de membranas (que contienen de 1 a 3 µg de proteína) se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente con ^{125}I-tirosil--hormona concentradora de melanina (^{125}I-MCH, comercialmente disponible de NEN) 100 pM, y concentraciones crecientes del compuesto de prueba, en un volumen final de 250 microlitros. Tras la incubación se filtra la reacción, utilizando un colector de células, a través de un filtro de fibra de vidrio tratado con PEI al 0,5% (GF/B, Unifilter Packard). A continuación se determina la radiactividad fijada a membrana, retenida en el filtro, tras añadir sustancia de centelleo (Packard Microscint 20) en un aparato de medida (TopCount de Packard).

Se define la fijación no específica como la radiactividad fijada en presencia de MCH 1 micromolar durante el período de incubación.

El análisis de la curva de concentración-fijación se efectuó suponiendo un lugar de fijación de receptor.

Patrón:

La MCH no marcada compite con ^{125}I-MCH marcada respecto a la fijación a

561

receptor, con un valor de CI50 entre 0,06 y 0,15 nM.

El valor de KD del radioligando asciende a 0,156 nM.

Ensayo de movilización de Ca^{2+} acoplado a receptor MCH-1

Método:	ensayo de movilización de calcio con MCH humana ($FLIPR^{384}$)
Especie:	humana
Células de ensayo:	células CHO/G_{alfa}16 transfectadas de manera estable con hMCH-1R
Resultados:	1ª medida: % de estimulación del testigo (MCH 10^{-6}M)
	2ª medida: valor de pKB

Reactivos:		
	HBSS (10x)	(GIBCO)
	Tampón HEPES (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecida	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Seroalbúmina de bovino (exenta de proteasa)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	F12 de Ham	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamina	(GIBCO)
	Higromicina B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocina	(Invitrogen)

Se cultivan células CHO/G_{alpha}16 hMCH-R1 clonales en medio de cultivo celular F12 de Ham (con L-glutamina; BioWhittaker; nº de catálogo: BE12-615F). Dicho medio contiene, por cada 500 ml, 10% de FCS, 1% de PENStrep, 5 ml de L-glutamina (solución madre 200 mM), 3 ml de higromicina B (50 mg/ml en PBS) y 1,25 ml de zeocina (solución madre 100 µg/ml). Un día antes del experimento se extienden en placas las células sobre placas de microvaloración de 384 pocillos (de paredes negras, con fondo transparente, fabricante: Costar) a una densidad de 2.500 células por

562

cavidad, y se cultivan en el medio antes descrito durante una noche a 37°C, 5% de CO_2 y humedad relativa de 95%. El día del experimento se incuban las células a 37°C durante 45 minutos con medio de cultivo al cual se han añadido Fluo-4 2 mM y probenecida 4,6 mM. Una vez cargadas con el colorante fluorescente se lavan las células cuatro veces con solución tampón de Hanks (1 x HBSS, HEPES 20 mM), a la cual se ha añadido probenecida al 0,07%. Se diluyen las sustancias de prueba en solución tampón de Hanks a la cual se ha añadido 2,5% de DMSO. La fluorescencia de fondo de células no estimuladas se determina en presencia de sustancia en la placa de microvaloración de 384 pocillos cinco minutos después del último paso de lavado, en un aparato FLIPR^{384} (Molecular Devices; longitud de onda de excitación: 488 nm; longitud de onda de emisión: paso de banda 510 hasta 570 nm). Para la estimulación de las células se diluye MCH en tampón de Hanks con 0,1% de seroalbúmina de bovino, se trasvasan con pipeta 35 minutos después del último paso de lavado, a la placa de cultivo de células de 384 pocillos, y se mide a continuación en el aparato FLIPR^{384} la fluorescencia estimulada por MCH.

Análisis de los datos:

1ª medida: se mide la movilización celular de Ca^{2+} como el pico de la fluorescencia relativa, descontando el fondo, y se expresa como fracción porcentual de la señal máxima de la referencia (MCH 10^{-6}M). Esta medida sirve para identificar un posible efecto agonista de una sustancia de prueba.

2ª medida: se mide la movilización celular de Ca^{2+} como el pico de la fluorescencia relativa, descontando el fondo, y se expresa como fracción porcentual de la señal máxima de la referencia (MCH 10^{-6}M, señal normalizada a 100%). Los valores de CE50 de la curva dosis-acción, con y sin sustancia de prueba (concentración definida) son determinados gráficamente mediante el programa de curvas GraphPad Prism 2.01. Los antagonistas de MCH provocan en la gráfica construida un desplazamiento de la curva de estimulación por MCH hacia la derecha.

La inhibición se expresa por medio del valor de pKB:

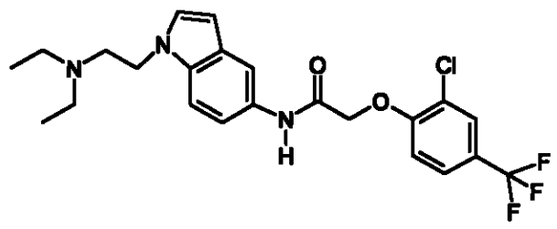
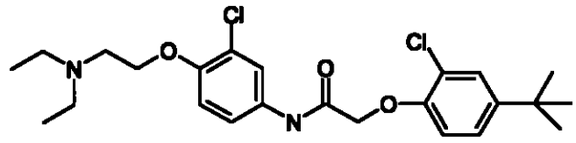
$$pKB = \log(EC_{50(\text{sustancia de prueba + MCH})} / EC_{50(MCH)} - 1) - \log c_{(\text{sustancia de prueba})}$$

Los compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo sus sales, muestran en los ensayos mencionados un efecto antagonista de receptor MCH. Empleando el

563

ensayo de fijación a receptor MCH-1 antes descrito se obtiene una actividad antagónica que se sitúa en el intervalo de dosis de aproximadamente 10^{-10} hasta 10^{-5} M, en especial de 10^{-9} a 10^{-6} M.

Los siguientes valores de IC50 se han determinado con ayuda del ensayo de fijación de receptor MCH-1 antes descrito:

Compuesto conforme al Ejemplo número	Estructura	Valor de CI50
12		41 nM
34		17 nM

A continuación se describen ejemplos de formas de presentación, en donde el dato de "sustancia activa" significa uno o más compuestos de acuerdo con la invención, inclusive sus sales. En el caso de las combinaciones con una o varias otras sustancias activas, que han sido descritas antes, el término "sustancia activa" comprende también a las otras sustancias activas.

564

Ejemplo A

Cápsulas para inhalación de polvos con 1 mg de sustancia activa

Composición:

1 cápsula para pulverización contiene:

Sustancia activa	1,0 mg
Lactosa	20,0 mg
Cápsula de gelatina dura	50,0 mg
	71,0 mg

Procedimiento de preparación:

Se muele la sustancia activa hasta el tamaño de partícula requerido para sustancias inhaladas. Se mezcla homogéneamente la sustancia activa molida con la lactosa. Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B

Solución para inhalación, para Respimat®, con 1 mg de sustancia activa

Composición:

1 embolada contiene:

Sustancia activa	1,0 mg
Cloruro de benzalconio	0,002 mg
Edetato disódico	0,0075 mg
Agua purificada, hasta	15,0 µl

Procedimiento de preparación:

Se disuelven en agua la sustancia activa y el cloruro de benzalconio, y se envasa en cartuchos Respimat®.

565

Ejemplo C

Solución para inhalación, para nebulizador, con 1 mg de sustancia activa

Composición

1 vial contiene:

Sustancia activa	0,1	g
Cloruro sódico	0,18	g
Cloruro de benzalconio	0,002	g
Agua purificada, hasta	20,0	ml

Procedimiento de preparación:

Se disuelven en agua la sustancia activa, el cloruro sódico y el cloruro de benzalconio.

Ejemplo D

Aerosol dosificador con gas propulsor, con 1 mg de sustancia activa

Composición:

1 embolada contiene:

Sustancia activa	1,0 mg
Lecitina	0,1 %
Gas propulsor, hasta	50,0 µl

Procedimiento de preparación:

Se suspende de manera homogénea la sustancia activa micronizada en la mezcla de lecitina y gas propulsor. Se envasa la suspensión en un recipiente a presión con válvula dosificadora.

566

Ejemplo E

Nebulizador nasal con 1 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	1,0 mg
Cloruro sódico	0,9 mg
Cloruro de benzalconio	0,025 mg
Edetato disódico	0,05 mg
Agua purificada, hasta	0,1 ml

Procedimiento de preparación:

Se disuelven la sustancia activa y las sustancias auxiliares en agua, y se envasan en un recipiente correspondiente.

Ejemplo F

Solución para inyección con 5 mg de sustancia activa por 5 ml

Composición:

Sustancia activa	5 mg
Glucosa	250 mg
Seroalbúmina humana	10 mg
Glicofurol	250 mg
Agua para inyección, hasta	5 ml

Preparación:

Se disuelven el glicofurol y la glucosa en agua para inyección (Wfi); se añade la seroalbúmina humana; se disuelve la sustancia activa, calentando; se completa con Wfi hasta el volumen de preparación; se envasa en ampollas bajo corriente de nitrógeno.

Ejemplo G

Solución para inyección con 100 mg de sustancia activa por 20 ml

Composición:

Sustancia activa	100 mg
Dihidrogenofosfato monopotásico = KH_2PO_4	12 mg
Hidrogenofosfato disódico = $Na_2HPO_4.2H_2O$	2 mg
Cloruro sódico	180 mg
Seroalbúmina humana	50 mg
Polisorbato 80	20 mg
Agua para inyección, hasta	20 ml

Preparación:

Se disuelven el polisorbato 80, el cloruro sódico, el dihidrogenofosfato monopotásico y el hidrogenofosfato disódico en agua para inyección (Wfi); se añade la seroalbúmina humana; se disuelve la sustancia activa, calentando; se completa con Wfi hasta el volumen de preparación; se envasa en ampollas.

Ejemplo H

Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	10 mg
Manita	300 mg
Seroalbúmina humana	20 mg

Preparación:

Se disuelve la manita en agua para inyección (Wfi); se añade la seroalbúmina humana; se disuelve la sustancia activa, calentando; se completa con Wfi hasta el volumen de preparación; se envasa en viales; se liofiliza.

Disolvente para el liofilizado:

Polisorbato 80 = Tween 80	20 mg
Manita	200 mg
Agua para inyección, hasta	10 ml

568

Preparación:

Se disuelven el polisorbato 80 y la manita en agua para inyección (WfI); se envasa en ampollas.

Ejemplo I

Comprimidos con 20 mg de sustancia activa

Composición:	
Sustancia activa	20 mg
Lactosa	120 mg
Almidón de maíz	40 mg
Estearato magnésico	2 mg
Povidona K 25	18 mg

Preparación:

Se mezclan homogéneamente la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz; se granulan con una solución acuosa de povidona; se mezcla con estearato magnésico; se comprime en una prensa de comprimir; peso del comprimido 200 mg.

Ejemplo J

Cápsulas con 20 mg de sustancia activa

Composición:	
Sustancia activa	20 mg
Almidón de maíz	80 mg
Acido silícico ultradisperso	5 mg
Estearato magnésico	2,5 mg

Preparación:

Se mezclan homogéneamente la sustancia activa, el almidón de maíz y el ácido silícico; se mezclan con esterato magnésico; se envasa la mezcla, mediante una máquina llenadora de cápsulas, en cápsulas de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo K

Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	50 mg
Grasa sólida (Adeps solidus) c.s. para	1700 mg

Preparación:

Se funde la grasa sólida a unos 38°C; se dispersa de manera homogénea la sustancia activa molida en la grasa sólida fundida; tras enfriar hasta aproximadamente 35°C se vierte en moldes pre-enfriados.

Ejemplo L

Soución para inyección con 10 mg de sustancia activa por 1 ml

Composición:

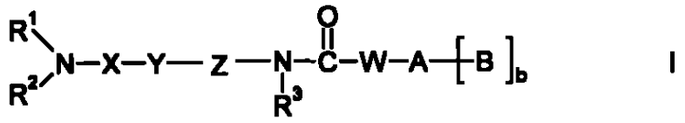
Sustancia activa	10 mg
Manitol	50 mg
Seroalbúmina humana	10 mg
Agua para inyección, hasta	1 ml

Preparación:

Se disuelve el manitol en agua para inyección (Wfi); se añade la seroalbúmina humana; se disuelve la sustancia activa, calentando; se completa con Wfi hasta el volumen de preparación; se envasa en ampollas bajo corriente de nitrógeno.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de amida de fórmula general I



I

en la cual

R^1, R^2, de manera independiente entre sí, significan H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituido con el radical R^{11}, pudiendo un grupo $-CH_2-$ en la posición 3 o 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 eslabones, haber sido reemplazado por -O-, -S- ó N R^{13}, o bien un radical fenilo o piridinilo eventualmente sustituido una o varias veces con el radical R^{12} y/o sustituido una vez con nitro, o bien

R^1 y R^2 forman un puente de alquileno C_{2-8}, en el cual

- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -CH=N- ó -CH=CH- y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -SO-, $-(SO_2)-$, -C=N-O-R^{18}, -CO-, $-C(=CH_2)-$ ó $-NR^{13}-$ de manera tal que los heteroátomos no estén unidos directamente entre sí,

pudiendo haber sido reemplazados, en el puente de alquileno antes definido, uno o varios átomos de H por R^{14}, y

pudiendo estar sustituido el puente de alquileno antes definido con uno o dos grupos carbo- o heterocíclicos Cy, iguales o diferentes, de manera tal que la unión entre el puente de alquileno y el grupo Cy tiene lugar

- a través de un enlace sencillo o doble,
- a través de un átomo de C común, con formación de un sistema anular espirocíclico,
- a través de dos átomos de C y/o de N comunes, contiguos, con forma-

591

ción de un sistema anular bicíclico condensado, o bien

- a través de tres o más átomos de C y/o de N, con formación de un sistema anular puenteado,

R^3 significa H, alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7} ó (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-4}),

X significa un puente de alquileno C_{1-8}, en el cual

- un grupo $-CH_2-$ puede haber sido reemplazado por -CH=CH- ó -C≡C- y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -(SO)-, $-(SO_2)-$, -CO- ó $-NR^4-$ de manera tal que en cada caso no estén unidos directamente entre sí dos átomos de O, de S o de N, o bien un átomo de O con un átomo de S,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, pudiendo estar unido adicionalmente el puente X también a R^2, incluyendo el átomo de N unido a R^2 y a X, y con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo estar unidos entre sí dos átomos de C o bien un átomo de C y un átomo de N del puente de alquileno a través de un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

pudiendo estar sustituido un átomo de C con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en cada caso, con uno o dos sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de 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}), pudiendo estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

W está seleccionado del grupo compuesto por $-CR^{6a}R^{6b}-O-$, $-CR^{7a}=CR^{7c}-$, $-CR^{6a}R^{6b}-NR^8-$, $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ y $-NR^8-CR^{6a}R^{6b}-$,

Z significa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, en donde dos átomos de C contiguos pueden estar unidos entre sí con un puente alquileno C_{1-4} adicional,

pudiendo un átomo de C del puente de alquileno estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6}, iguales o diferentes, pudiendo estar unidos entre sí dos radicales alquilo, con formación de un anillo carbocíclico, e

Y tiene uno de los significados indicados para Cy,

pudiendo estar unido R^1 a Y, con inclusión del grupo X y del átomo de N unido a R^1 y a X, y con formación de un grupo heterocíclico condensado a Y, y/o

pudiendo estar unido X a Y, con formación de un grupo carbo- o heterocíclico condensado a Y, y

A tiene uno de los significados indicados para Cy,

B tiene uno de los significados indicados para Cy,

b tiene el valor 0 ó 1,

Cy significa un grupo carbo- o heterocíclico seleccionado de uno de los siguientes significados

- un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 eslabones,
- un grupo carbocíclico insaturado de 4 a 7 eslabones,
- un grupo fenilo,
- un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 eslabones o insaturado de 5 a 7 eslabones con un átomo de N, de O ó de S como heteroátomo,
- un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones con dos o más 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 eslabones con uno o varios heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de N, O y/o S,

pudiendo los grupos de 4, 5, 6 ó 7 eslabones antes indicados estar unidos de manera condensada con un anillo de fenilo o con un anillo de piridina, a

través de dos átomos de C comunes contiguos, y

pudiendo en los grupos de 5, 6 ó 7 eslabones antes mencionados haber sido reemplazados uno o dos grupos $-CH_2-$ no contiguos, de manera independiente entre sí, por un grupo -CO-, $-C(=CH_2)-$, -(SO)- ó $-(SO_2)$, y

pudiendo los grupos saturados de 6 ó 7 eslabones antes indicados presentarse también como sistemas anulares puenteados con un puente imino, N-(alquil C_{1-4})-imino, metileno, (alquil C_{1-4})-metileno ó di-(alquil C_{1-4})--metileno, y

pudiendo estar los grupos cíclicos antes mencionados, sustituidos una o varias veces en uno o varios átomos de C con R^{20}, en el caso de un grupo fenilo también adicionalmente una vez con nitro, y/o uno o varios grupos NH con R^{21},

R^4 tiene uno de los significados indicados para R^{17}, alquenilo C_{2-6} ó alquinilo C_{3-6},

R^{6a}, R^{6b} significan H, alquilo C_{1-4} ó CF_3,

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} significan H, F, alquilo C_{1-4} ó CF_3,

R^8 significa H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7} ó (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}),

R^{10} significa hidroxi, ω-hidroxi-(alquilo C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, ω-(alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-3}), carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, amino, (alquil C_{1-4})-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})--amino-(alquilo C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), (cicloalquilen C_{3-6})--imino-(alquilo C_{1-3}), amino-(alcoxi C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-amino-(alcoxi C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alcoxi C_{1-3}) o bien (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alcoxi C_{1-3}), aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo ó (cicloalquilen C_{3-6})-imino-carbonilo,

R^{11} significa alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, R^{15}-O-, R^{15}-O-CO-, R^{15}-CO-O-,

$R^{16}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-CO- ó Cy-,

R^{12} tiene uno de los significados indicados para R^{20},

R^{13} tiene uno de los significados indicados para R^{17}, salvo carboxi,

R^{14} significa 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-, $R^{16}R^{17}N$-, $R^{18}R^{19}N$-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}-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}) ó Cy-(alquilo C_{1-3}),

R^{15} significa H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), piridinilo ó piridinil-(alquilo C_{1-3}),

R^{16} significa 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}) ó (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-6}),

R^{17} tiene uno de los significados indicados para R^{16} o bien
fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), piridinilo, dioxolan-2-ilo, -CHO, (alquil C_{1-4})--carbonilo, carboxi, hidroxicarbonil-(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilamino-(alquilo C_{2-3}), N-((alquil C_{1-4})-carbonil)-N-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-3}), (alquil C_{1-4})--sulfonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilamino-(alquilo C_{2-3}) ó N-((alquil C_{1-4})-sulfonil)--N-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-3}),

R^{18}, R^{19}, de manera independiente entre sí, significan H ó alquilo C_{1-6},

R^{20} significa 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 bien uno de los significados indicados para R^{22},

R^{21} significa alquilo C_{1-4}, ω-hidroxi-(alquilo C_{2-3}), 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-(cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-6}), fenil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})--carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo ó (alquil C_{1-4})-sulfonilo,

R^{22} significa fenil-(alcoxi C_{1-3}), OHC-, HO-N=HC-, (alcoxi C_{1-4})-N=HC-, alcòxi C_{1-4}, (alquil C_{1-4})-tio, carboxi, (alquil C_{1-4})-carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, (cicloalquil C_{3-6})-amino-carbonilo, (cicloalquilen C_{3-6})-imino-carbonilo, (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquil C_{2-4})-amino-carbonilo, fenil-aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilamino, amino, (alquil C_{1-4})-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, (alquil C_{1-4})-carbonil-amino, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, fenil-(alquil C_{1-3})-amino, o bien N-(alquil C_{1-4})--fenil-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, propionilamino, 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,

pudiendo, en los grupos y radicales antes mencionados, en especial en A, B, W, X, Y, Z, R^1 hasta R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, y R^{10} hasta R^{22}, estar sustituidos en cada caso uno o varios átomos de C, de manera adicional, una o varias veces con F y/o en cada caso estar sustituidos uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, adicionalmente, y una sola vez, con Cl o Br y/o en cada caso uno o varios anillos de fenilo, de manera independiente entre sí, y adicionalmente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, (alquil C_{1-3})-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, aminocarbonilo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi-, amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-3})-amino-(alquilo C_{1-3}) y di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquilo C_{1-3}), y/o pudiendo estar sustituidos una vez con nitro, y

pudiendo estar reemplazado el átomo de H de un grupo carboxi presente o un átomo de H unido a un átomo de N, en cada caso, por un radical eliminable *in vivo*,

sus tautómeros, sus diasterómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales,

con las siguientes salvedades (M1), (M2) y (M3)

576

(M1) en caso de que Y signifique fenileno sustituido con -CN, X signifique $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$, Z signifique un enlace sencillo, R^1 signifique un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C y R^2 y R^3 signifiquen H, W no tiene el significado de $-CR^{8a}R^{8b}-O-$,

(M2) en caso de que W signifique -CH=CH- e Y signifique un grupo fenileno y Z sea un enlace sencillo, los puentes X y Z están en posición *para* uno con respecto a aotro en el anillo de fenileno del grupo Y y al menos se cumple una de las siguientes condiciones:
(a) el grupo Y con el significado de fenileno está sustituido al menos una vez,
(b) b tiene el valor 0 y el radical A está sustituido al menos dos veces,
(c) b tiene el valor 1;

(M3) no están incluidos los siguientes compuestos individuales:
N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenil-propionamida,
N-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)-fenil]-3-fenil-propionamida,
3-(4-cloro-fenil)-N-{2-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-etil}-acrilamida,
N-{2-[3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetilamino]-etil}-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-etil}-isobutiramida,
{2-[3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetilamino]-etil}-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-etil}-amida de ácido ciclopentanocarboxílico,
2-(4-cloro-fenoxi)-N-(2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilacetilamino-etilamino)-propoxi]-fenil}-etil)-acetamida.

2. Compuestos de amida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

R^1, R^2 significan, de manera independiente entre sí, H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituido con el radical R^{11}, o bien un radical fenilo eventualmente sustituido una o varias veces con el radical R^{12} y/o sustituido una vez con nitro, o bien

R^1 y R^2 forman un puente de alquileno C_{2-8}, en el cual
- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -CH=N- ó -CH=CH- y/o

527

- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -CO-, $-C(=CH_2)-$ ó $-NR^{13}-$ de manera tal que los heteroátomos no estén unidos directamente entre sí,

pudiendo haber sido reemplazados, en los puentes de alquileno antes definidos, uno o varios átomos de H por R^{14}, y

pudiendo estar sustituidos los puentes de alquileno antes definidos con uno o dos grupos carbo- o heterocíclicos Cy, iguales o diferentes, de manera tal que la unión entre el puente de alquileno y el grupo Cy tiene lugar

- a través de un enlace sencillo o doble,
- a través de un átomo de C común, con formación de un sistema anular espirocíclico,
- a través de dos átomos de C y/o de N comunes, contiguos, con formación de un sistema anular bicíclico condensado, o bien
- a través de tres o más átomos de C y/o de N, con formación de un sistema anular puenteado,

X significa un puente de alquileno C_{1-8}, en el cual

- un grupo $-CH_2-$ puede haber sido reemplazado por -CH=CH- ó -C≡C- y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, pueden haber sido reemplazados por -O-, -S-, -(SO)-, $-(SO_2)-$, -CO- ó $-NR^4-$ de manera tal que en cada caso no estén unidos directamente entre sí dos átomos de O, de S o de N, o bien un átomo de O con un átomo de S,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo estar unidos entre sí dos átomos de C o bien un átomo de C y un átomo de N del puente de alquileno a través de un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

pudiendo estar sustituido un átomo de C con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en cada caso, con uno o dos sustituyentes, iguales o diferentes, y

578

Z significa un enlace sencillo, alquileno C_{1-4}, en donde dos átomos de C contiguos pueden estar unidos entre sí con un puente alquileno C_{1-4} adicional,

pudiendo un átomo de C del puente de alquileno estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C_{1-6}, iguales o diferentes, y

b tiene el valor 0,

R^{10} significa 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, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, amino-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{1-3}), (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{1-3}), amino-(alcoxi C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-amino-(alcoxi C_{1-3}), di-(alquil C_{1-4})-amino-(alcoxi C_{1-3}) o bien (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alcoxi C_{1-3}),

R^{14} significa 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}) ó Cy-(alquilo C_{1-3}),

R^{15} significa 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 bien significa fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilo, hidroxicarbonil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilamino-(alquilo C_{2-3}), N-((alquil C_{1-4})-carbonil)-N-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-3}), (alquil C_{1-4})-sulfonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonil-amino-(alquilo C_{2-3}) ó N-((alquil C_{1-4})-sulfonil)-N-(alquil C_{1-4})-amino-(alquilo C_{2-3}),

R^{20} significa halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, (cicloalquil C_{3-7})-(alquilo C_{1-3}), hidroxi-(alquilo C_{1-4}), R^{22}-(alquilo C_{1-3}) o bien tiene uno de los significados indicados para R^{22},

579

R^{21} significa alquilo C_{1-4}, ω-hidroxi-(alquilo C_{2-3}), 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-(cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-6}), fenilo, fenil-(alquilo C_{1-3}), (alquil C_{1-4})-carbonilo, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo ó (alquil C_{1-4})-sulfonilo,

R^{22} significa fenilo, fenil-(alcoxi C_{1-3}), alcoxi C_{1-4}, (alquil C_{1-4})-tio, carboxi, (alquil C_{1-4})-carbonilo, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, (cicloalquilen C_{3-6})--imino-carbonilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})--sulfonilamino, amino, (alquil C_{1-4})-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, (cicloalquilen C_{3-6})-imino, fenil-(alquil C_{1-3})-amino, o bien N-(alquil C_{1-4})--fenil-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, propionilamino, 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,

teniendo los grupos y radicales R^3, R^4, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19}, W, Y, A, Cy el significado indicado en la reivindicación 1.

3. Compuestos de amida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque

R^1, R^2, de manera independiente entre sí, significan 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}), 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}), (cicloalquilen C_{3-6})-imino-(alquilo C_{2-4}), pirrolidinilo, N-(alquilo 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}),

pudiendo, en los grupos y radicales antes mencionados, estar sustituidos uno o varios átomos de C una o varias veces con F y/o estar sustituidos uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez con Cl o Br, y

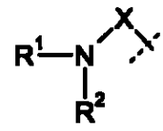
380

pudiendo el radical fenilo o piridilo estar sustituido una o varias veces con el radical R^{12} definido en la reivindicación 1, y/o una sola vez con nitro.

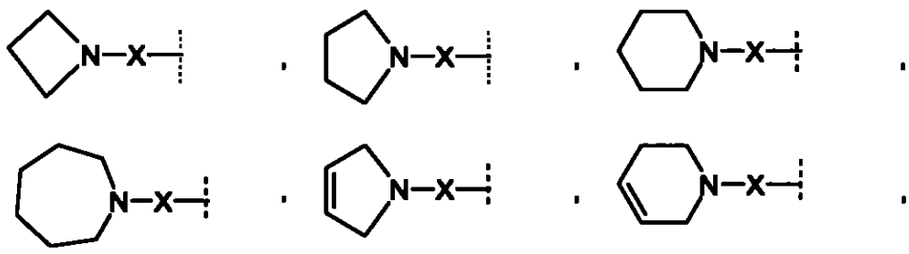
4. Compuestos de amida de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R^1 y R^2 forman un puente de alquileno de manera tal que R^1R^2N- significa un grupo seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, 2,3,6,7--tetrahidro-1H-azepina, piperazina, estando la función imina libre sustituida con R^{13}, oxima de piperidin-4-ona, (alquil C_{1-4})-oxima de piperidin-4-ona, morfolina y tiomorfolina,

pudiendo, de acuerdo con la reivindicación 1, haber sido reemplazados por R^{14} uno o varios átomos de H, y/o pudiendo los grupos antes mencionados, de la manera indicada en la reivindicación 1, estar sustituidos con uno o dos grupos carbo- o heterocíclicos Cy, iguales o diferentes, y/o

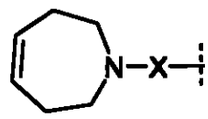
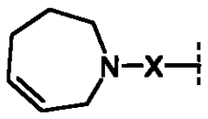
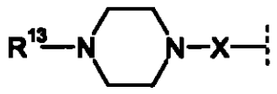
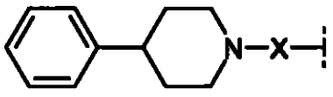
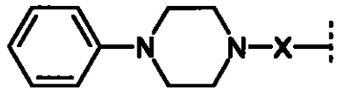
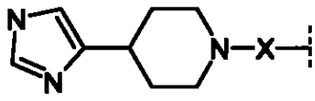
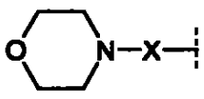
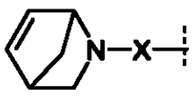
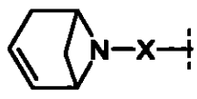
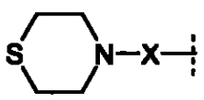
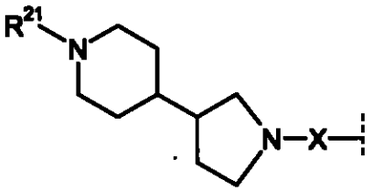
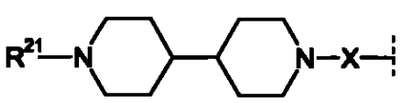
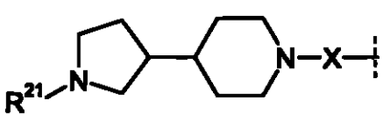
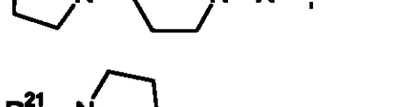
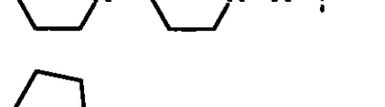
poseyendo R^{13}, R^{14} y Cy el significado indicado en la reivindicación 1 ó 2.

5. Compuestos de amida de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo 

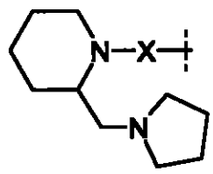
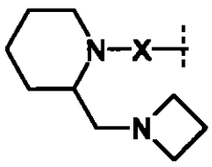
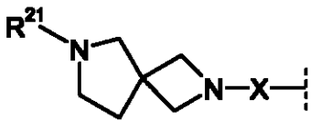
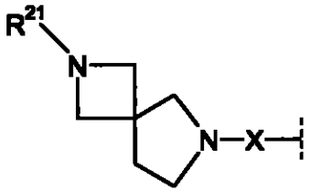
tiene un significado de acuerdo con una de las siguientes fórmulas parciales

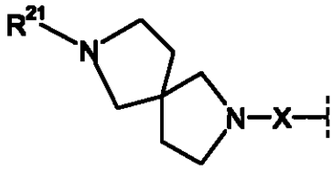
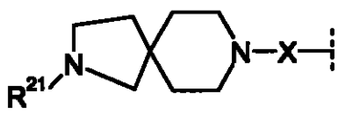
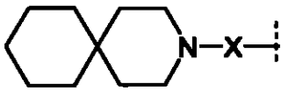


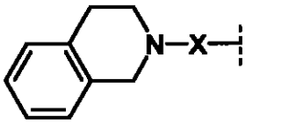
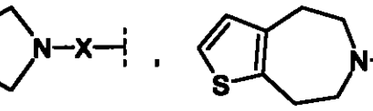
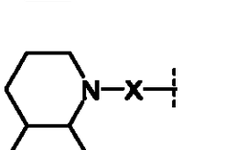
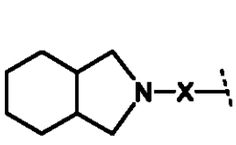
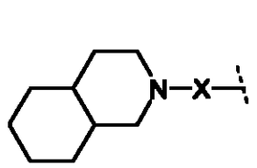
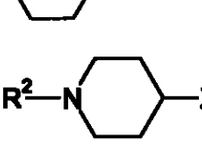
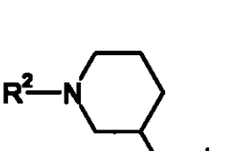
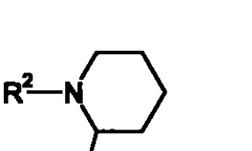
581

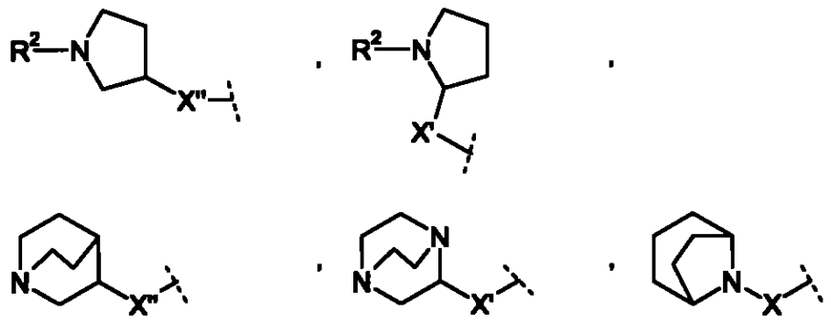

















582



en donde uno o varios átomos de H del heterociclo formado por el grupo R^1R^2N- pueden haber sido reemplazados por R^{14} y el anillo unido al heterociclo formado por el grupo R^1R^2N- puede estar sustituido una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un anillo de fenilo, puede estar sustituido adicionalmente también, una sola vez, con nitro, y

X', X", de manera independiente entre sí, significan un enlace sencillo o bien alquileno C_{1-3}, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X' o con X" a través de un átomo de C, también -(alquilen C_{1-3})-O-, -(alquilen C_{1-3})-NH- ó -(alquilen C_{1-3})-N(alquilo C_{1-3})-, y

X" significa de manera adicional también -O-(alquileno C_{1-3})-, -NH-(alquileno C_{1-3})- ó -N(alquil C_{1-3})-(alquileno C_{1-3})-, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X" a través de un átomo de C, significa también -NH-, -N(alquilo C_{1-3})- u -O-,

pudiendo en los significados antes mencionados para X', X", en cada caso, estar sustituido un átomo de C 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 pudiendo uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, estar sustituidos en cada caso con uno o dos radicales alquilo C_{1-4} iguales o diferentes, seleccionados de 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 (cicloal-

584

quenil C_{4-7})-(alquilo-C_{1-3}), pudiendo estar dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo unidos entre sí, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

pudiendo, en X', X'', estar sustituidos en cada caso uno o varios átomos de C, de manera independiente entre sí, una o varias veces con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez, con Cl ó Br, y

en donde R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{18}, R^{20}, R^{21} y X tienen los significados que se han indicado en la reivindicación 1 ó 2.

6. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque X significa un puente de alquileno C_{1-4} no ramificado, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X a través de un átomo de C, significa también $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, (alquilen C_{2-4})-oxi ó (alquilen C_{2-4})-NR^4-,

pudiendo estar unido el puente X a R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y pudiendo también estar unido el puente X adicionalmente a R^2, incluyendo el átomo de N unido a R^2 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo en X estar sustituido un átomo de C con R^{10} y/o uno o dos átomos de C, en cada caso, con uno o dos sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de 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}), pudiendo estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

pudiendo en los grupos y radicales antes indicados estar sustituidos uno o varios átomos de C, una o varias veces con F, y/o uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez con Cl ó Br, y

en donde R^1, R^4 y R^{10} están definidos tal como en la reivindicación 1 ó 2.

585

7. Compuestos de amida según la reivindicación 6, caracterizados porque X significa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ó $-CH_2-CH_2-NR^4-CO-$, y

en caso de que el grupo Y esté unido con X a través de un átomo de C, también $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ ó $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$,

pudiendo estar unido el puente X con R^1, incluyendo el átomo de N unido a R^1 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y pudiendo también estar unido el puente X adicionalmente a R^2, incluyendo el átomo de N unido a R^2 y a X, con formación de un grupo heterocíclico, y

pudiendo en X estar sustituido un átomo de C 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, estar sustituidos en cada caso con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de 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}), pudiendo estar unidos entre sí dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo, con formación de un sistema anular carbocíclico, y

pudiendo en cada caso estar sustituidos uno o varios átomos de C, una o varias veces con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, de manera independiente entre sí, una sola vez con Cl ó Br, y

en donde R^1, R^4 y R^{10} tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

8. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque Z es un enlace sencillo, $-CH_2-$ ó $-CH_2-CH_2-$, pudiendo estar sustituidos de manera independiente entre sí uno o dos átomos de C, una o dos veces, con F, CH_3 ó CF_3, y/o una sola vez con Cl.

9. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque W significa $-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^8-$, $-CH_2-CH_2-$ ó $-CH=CH-$,

586

en donde en cada caso uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos, de manera independiente entre sí, con F, CH_3 ó CF_3,

en donde R^8 tiene uno de los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

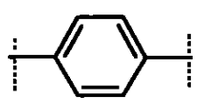
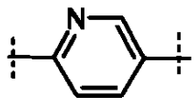
10. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo Y está seleccionado del grupo de los grupos cíclicos bivalentes fenilo, piridinilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indolilo, dihidroindolilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo,

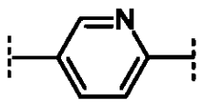
pudiendo los grupos cíclicos antes mencionados estar sustituidos una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro, y/o en uno o varios átomos de N con R^{21},

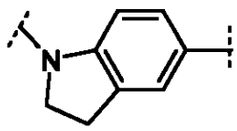
pudiendo R^1 estar unido a Y y/o X estar unido a Y, tal como se ha indicado en la reivindicación 1 y 2, y

teniendo X, R^1, R^{20} y R^{21} los significados que se han indicado en la reivindicación 1.

11. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo Y está seleccionado del grupo de los grupos cíclicos bivalentes

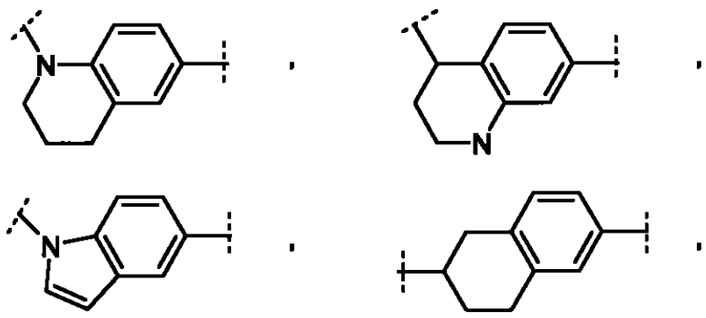

,


,


,


,

587



pudiendo los grupos cíclicos antes indicados estar sustituidos una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro, y/o uno o varios grupos NH- con R^{21}, en donde R^{20} y R^{21} están definidos como en la reivindicación 1 ó 2.

12. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo A significa fenilo, piridilo o naftilo,

pudiendo los grupos cíclicos antes mencionados estar sustituidos una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro, y/o uno o varios grupos NH con R^{21}, y

R^{20} y R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

13. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque b tiene el valor 0.

14. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque b tiene el valor 1 y B tiene un significado seleccionado del grupo compuesto por fenilo, furanilo, tienilo y piridilo,

pudiendo los grupos cíclicos antes mencionados estar sustituidos una o varias veces, en uno o varios átomos de C, con R^{20}, y en el caso de un grupo fenilo puede estar sustituido también, de manera adicional y una sola vez, con nitro, y

588

R^{20} tiene el significado indicado en la reivindicación 1 ó 2.

15. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque

Y tiene un significado de acuerdo con la reivindicación 11,

A tiene un significado de acuerdo con la reivindicación 12,

B tiene un significado de acuerdo con la reivindicación 14, y

b tiene el valor 0 ó 1.

16. Compuestos de amida según la reivindicación 15, caracterizados porque

R^1, R^2 están definidos como en la reivindicación 3 ó 4,

X está definido como en la reivindicación 7,

W está definido como en la reivindicación 9, y

Z está definido como en la reivindicación 8.

17. Compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque

R^{20} significa F, Cl, Br, I, OH, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, (alquil C_{1-3})-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, carboxi o (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, pudiendo tener sustituyentes R^{20} que estén presentes varias veces, significados iguales o diferentes, y en el caso de un anillo de fenilo, éste puede estar sustituido adicionalmente también, una sola vez, con nitro.

18. Compuestos de amida según la reivindicación 1, seleccionados del grupo de fórmulas

590
589

(1) N-[3-Cloro-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

(2) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[3-clano-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida

(3) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[1-(2-dietilamino-etil)-2,3-dihidro-1H-indol--5-il]-acetamida

(4) N-[3-Cloro-4-(3-dietilamino-prop-1-inil)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

(5) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[1-(2-dietilamino-etil)-2,3-dimetil-1H-indol--5-il]-acetamida

(6) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-indol-5-il]--acetamida

(7) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]--acetamida

(8) 2-(3-Cloro-bifenil-4-iloxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

(9) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

(10) 2-(4-*t*-Butil-2-cloro-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]--acetamida

(11) Ester metílico de ácido 3-cloro-4-{[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)--fenilcarbamoil]-metoxi}-benzoico

(12) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2,4-dibromo-fenoxi)-acetamida

(13) 2-(4-Bromo-2-cloro-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

(14) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(4-yodo-2-metil-fenoxi)-acetamida

(15) Ester metílico de ácido (2-{2-cloro-4-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etilamino)-acético

(16) N-[3-Cloro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(17) N-{3-Cloro-4-[2-(etil-propil-amino)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(18) N-{3-Cloro-4-[2-(etil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(19) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-dimetilamino-fenoxi)-acetamida

(20) (E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida

(21) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenilamino)-acetamida

(22) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-furan-2-il-fenoxi)-acetamida

(23) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-tiofen-2-il-fenoxi)-acetamida

(24) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-piridin-3-il-fenoxi)-acetamida

(25) 2-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

(26) N-{3-Cloro-4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

591

(27) Ester etílico de ácido 1-(2-{2-cloro-4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetilamino]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-carboxílico

(28) N-[3-Cloro-4-(3-dietilamino-propoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(29) N-{4-[2-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-cloro-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(30) N-{3-Cloro-4-[2-(2-dimetilaminometil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(31) N-[3-Bromo-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(32) N-{3-Cloro-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(33) N-{3-Cloro-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(34) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-nitro-fenil]-acetamida

(35) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenilamino)-acetamida

(36) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenilamino)-acetamida

(37) 2-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenilamino)-N-[3-cloro-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-acetamida

(38) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida

(39) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

(40) N-{3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamino]-fenil}-2-(2-cloro-4--trifluorometil-fenoxi)-acetamida

(41) (E)-3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-N-(4-dimetilaminometil-fenil)-acrilamida

(42) (E)-3-[5-(4-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acrilamida

(43) (E)-N-{3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etilamino]-fenil}-3-(2-cloro-4--trifluorometil-fenil)-acrilamida

(44) (E)-N-[3-Cloro-4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil--fenil)-acrilamida

(45) 2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metil-fenil]--acetamida

(46) (E)-3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metil-fenil]--acrilamida

(47) (E)-3-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]--acrilamida

(48) (E)-N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenil]-3-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)--acrilamida

(49) N-[3-Cloro-4-(2-dietilamino-etil)-fenil]-2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)--acetamida

(50) N-{3-Cloro-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-2-(2-cloro-4-trifluorometil--fenoxi)-acetamida

incluyendo sus sales.

544
593

19. Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18.

20. Composición que contiene al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, junto a, eventualmente, una o varias sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

21. Medicamento que contiene al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, eventualmente junto con una o varias sustancias excipientes inertes y/o agentes diluyentes inertes.

22. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para influir en el comportamiento de alimentación de un mamífero.

23. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para reducir el peso corporal y/o para evitar el aumento del peso corporal de un mamífero.

24. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un medicamento con actividad antagonista hacia receptor de MCH.

25. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades causadas por la MCH o que se encuentren en otra relación causal con la MCH.

26. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos y/o trastornos de la alimentación, en especial obesidad, bulimia, bulimia nerviosa, caquexia, anorexia, anorexia nerviosa e hiperfagia.

27. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados a la obesidad, en especial diabetes, en especial diabetes tipo II, complicaciones diabéticas, inclusive 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 arterial, artritis y gonitis.

28. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de hiperlipidemia, celulitis, acumulación de grasa, mastocitosis maligna, mastocitosis sistémica, trastornos emocionales, trastornos de la afectividad, depresiones, estados de angustia, trastornos del sueño, trastornos de la reproducción, trastornos sexuales, trastornos de la memoria, epilepsia, formas de la demencia y trastornos hormonales.

29. Empleo de al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3) de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un medicamento que es adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la micción, tales como por ejemplo incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, ansia de orinar, nicturia y enuresis.

30. Procedimiento para preparar una composición o un medicamento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 20 a 29, caracterizado porque de manera no química se incorporan al menos un compuesto de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, a una o más sustancias excipientes inertes y/o agentes diluyentes inertes.

31. Medicamentos que contienen

una primera sustancia activa que está seleccionada de los compuestos de amida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 18 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 19, inclusive los compuestos excluidos por las salvedades (M1), (M2) y (M3), de acuerdo con la reivindicación 1, así como sus sales, y

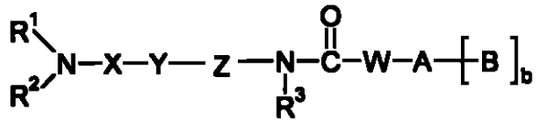
una segunda sustancia activa que está seleccionada del grupo compuesto por sustancias activas para el tratamiento de la diabetes, sustancias activas para el tratamiento de complicaciones diabéticas, sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, preferentemente distintas a antagonistas de MCH, sustancias activas para el tratamiento de la hipertensión, sustancias activas para el tratamiento de la hiperlipidemia, inclusive arterioesclerosis, sustancias activas para el tratamiento de la artritis, sustancias activas para el tratamiento de estados de angustia y sustancias activas para el tratamiento de depresiones,

junto a, eventualmente, una o más sustancias excipientes inertes y/o agentes diluyentes inertes.

394
596

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de amida de fórmula general I



I

en la cual los grupos y radicales A, B, b, W, X, Y, Z, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1. La invención se refiere además a medicamentos que contienen al menos una amida de acuerdo con la invención. Gracias a su actividad antagonista hacia receptor de MCH, los medicamentos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos metabólicos y/o trastornos de la alimentación, en especial la obesidad, bulimia, anorexia, hiperfagia y diabetes.

COLO 13736-841-062-7
PRP/WPC13736/ID-000418

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 05051560.	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

597

599
598

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05051558 00000000 Folios: 598
Fecha (AMD): 2005-05-26 16:42:59
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 35,933
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. _____

Bolo 13736-841-062-7

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05851360 00033038 Folios: 598
Fecha (AMD): 2005-05-26 16:42:59
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

599

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 26 de 2005

600

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 601

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a) y/o Representante
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 51560
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/011933
	Fecha límite inicio fase Nacional	31 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	663
	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