05-505/10

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 05-50510

54. TITULO ANTAGONISTAS DE CGRP ELEGIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, ASI COMO SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/5513; A61P25/04

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO Ingelheim, República Federal de Alemania.

74. APODERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C., 24/05/2005.

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

DEPARTAMENTO Y MUNICIPIO
Radicación : [illegible] Folios: 500
Fecha [illegible]: 2005-05-24 17:27:28
Tramite : 811 PCT-ENTRAD 379 FASE NACI 41 PRESENTAC
Documentos: 2020 ESTIPULACION DE NUEVAS REIVINDICAC

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-05-05

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

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

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

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

3 REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 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. **Klaus RUDOLF**
Oeschweg 11,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania

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

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

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

5. **Alexander Dreyer**
Abteistrasse 24,
88416 Ochsenhausen,
República Federal de Alemania

6. **Eckhart BAUER**
Nickelshalde 11,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

7. **Marcus SCHINDLER**
Kapellenweg 3,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

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

9. **Henri DOODS**
Freiherr-von-Koenig- Str. 6,
88447 Warthausen,
República Federal de Alemania

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/011763 Fecha: 23 de octubre de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/037811 A1 Fecha: 6 de Mayo de 2004

6 Título (54)

ANTAGONISTAS DE CGRP ELEGIDOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, ASÍ C MO SU EMPLE COMO MEDICAMENTOS

*El nombre correcto del solicitante corresponde al solicitado en el PCT Request (Forma PCT/RO/101) y no al que fue publicado en la WO 2004/037811 A1. La corrección se está realizando en la fase internacional.

7 **Clasificación Internaci nal (51)** C07D 401/14 A61K31/5513; A61P25/04 2

8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	25 de Octubre de 2002	102 50 082.7

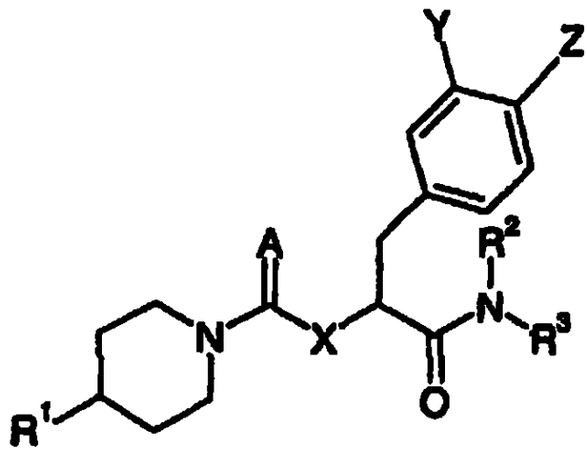
9 **Comprobante de pago No.:** 05 - 34.756 **Fecha:** 11 de Mayo de 2005

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

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**

3



(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. N° 72-35
BOGOTA, D - 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

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 hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

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 acts done by representatives without a power of attorney.

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

en/in Ingelheim

por/by

Firma / Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

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

17 MAY 2005

PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

UR.Nr. 571/2003

5

AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Todos los hechos anteriores 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

[redacted]
(Signature-seal)

COTEJADO Y CONFRONTADO ANTE MI COMO NOTARIO SESTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Landgericht 15 Mainz

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

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

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03

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

(Dr. Harald Binz)
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 [illegible]/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL

17 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARALAS
NOTARIO (E)

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

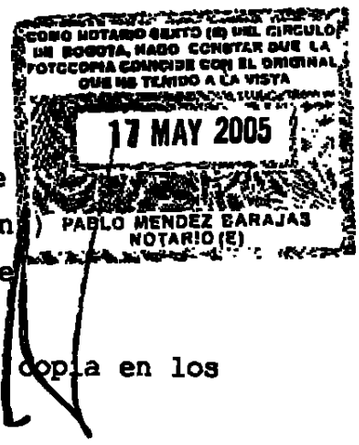
APOSTILLA

(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 10. Firma
Tribunal Regional de Mainz Fdo.: ilegible
(Dr. Harald Bin)
Vicepresidente



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

Bogotá, 7 de abril 2003

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

Luz Arriaga de Heber

CORRESPONDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR LA(S) PERSONA(S) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2002

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES E.

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO ADJUNTO. ESTAMPILLA LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

17 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. **Klaus RUDOLF**
2. **Stephan G. MUELLER**
3. **Dirk STENKAMP**
4. **Philipp LUSTENBERGER**

Domiciliado(s) en

1. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania**
2. **Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Alemania**
3. **Bonifaz-Locher-Weg 8 88400 Biberach, Alemania**
4. **Maelzerstr. 8, 88447 Warthausen, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Antagonistas de CGRP-peptidos, procedimiento para su preparación, así como su empleo como medicamentos

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. **Klaus RUDOLF**
2. **Stephan G. MUELLER**
3. **Dirk STENKAMP**
4. **Philipp LUSTENBERGER**

of

1. **Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Germany**
2. **Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Germany**
3. **Bonifaz-Locher-Weg 8 88400 Biberach, Germany**
4. **Maelzerstr. 8, 88447 Warthausen, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Selected CGRP-antagonists, method for production and use thereof as medicament"

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

Stephan G. MUELLER

Dirk STENKAMP

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. 177/2005

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

3. Herrn Dr. Dirk Stenkamp, geb. am 28.12.1969, wohnhaft in Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, -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 24.03.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt
5. in Ravensburg 6. am 7. April 05
7. vom Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 16.8/125
9. Siegel/Stempel 10 Unterschrift
Dr. Steinle

Landgericht Ravensburg

TRADUCCION OFICIAL No. 10674

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. Stephan G. MUELLER
3. Dirk STENKAMP
4. Philipp LUSTENBERGER

domiciliado(s) en

1. Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania
2. Maelzerstr. 13, 88447 Warthausen, Alemania
3. Bonifaz-Locher-Weg 8 88400 Biberach, Alemania
4. Maelzerstr. 8, 88447 Warthausen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Antagonistas de CGRP elegidos, procedimiento para la producción, así como su empleo como medicamentos"

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. 177/2005

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

12

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

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

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

Biberach, 24.03.2005
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

LUIZ ARRIAGA DE HELBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110489

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO PRESENTADO LAS FORMALIDADES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:49

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 7 de abril de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a – 168/05

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. 2350

LUZ ARRIAGA DE HERBERT

TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 898 Ministerio

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

Luz Arriaga de Herbes

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA DE BOGOTA. 04 MAY 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD SOBRE EL CONTENIDO DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:49

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110490

FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

14

CAVELIER

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

4. **Alexander DREYER**
5. **Eckhart BAUER**
6. **Marcus SCHINDLER**
7. **Kirsten ARNDT**
8. **Henri DOODS**

Domiciliado(s) en

4. **Stockaecker 53, 88484 Gutenzell-Huerbel, Alemania**
5. **Nickeleshalde 11, 88400 Biberach Alemania**
6. **Bonifaz-Locher- Weg 6 88400 Biberach, Alemania**
7. **Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Alemania**
8. **Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Antagonistas de CGRP elegidos, procedimiento para su preparación, así como su empleo como medicamentos

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

4. **Alexander DREYER**
5. **Eckhart BAUER**
6. **Marcus SCHINDLER**
7. **Kirsten ARNDT**
8. **Henri DOODS**

of

4. **Stockaecker 53, 88484 Gutenzell-Huerbel, Germany**
5. **Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, Germany**
6. **Bonifaz-Locher- Weg 6, 88400 Biberach, Germany**
7. **Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Germany**
8. **Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention: **"Selected CGRP-antagonists, method for production and use thereof as medicament"**

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

Alexander DREYER

Eckhart BAUER

Marcus SCHINDLER

Kirsten ARNDT

Henri DOODS

CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ___ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

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

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

....

© CAVELIER ABOGADOS

16

Urkundenrolle I Nr. 175/2005

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

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Eckhart Bauer, Diplom-Biochemiker, geb. am 06.06.1946, wohnhaft in Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, -persönlich bekannt-,

2. Herrn Dr. Marcus Schindler, Diplom-Biologe, geb. am 17.09.1966, wohnhaft in Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 Biberach, -persönlich bekannt-,

3. Herrn Dr. Henri Doods, Pharmakologe, geb. am 03.06.1958, wohnhaft in Freiherr-von-König-Str. 6, 88447 Warthausen, -persönlich bekannt-,

4. Herrn Alexander Dreyer, Chemielaborant, geb. am 03.07.1973, wohnhaft in Stockäcker 53, 88454 Gutenzell-Hürbel, -persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 24.03.2005
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt
5. In Ravensburg 6. am 7. April 05
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 a - 168/05
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Landgericht Ravensburg

Dr. Steinle

17

TRADUCCION OFICIAL No. 10675

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

4. Alexander DREYER
5. Eckhart BAUER
6. Marcus SCHINDLER
7. Kirsten ARNDT
8. Henri DOODS

domiciliado(s) en

4. Stockaecker 53, 88484 Gutenzell-Huerbel, Alemania
5. Nickeleshalde 11, 88400 Biberach Alemania
6. Bonifaz-Locher- Weg 6 88400 Biberach, Alemania
7. Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Alemania
8. Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Antagonistas de CGRP elegidos, procedimiento para la producción, así como su empleo como medicamentos"

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma International GmbH, 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 señores Dreyer, Bauer, Schindler y Doods.

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

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz
3. Actuando en calidad de notario público

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

Protocolo notarial I Nr. 175/2005

Notaría I Zeppelingring 56, 88400

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

AUTENTICACION DE FIRMA

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

1. Dr. Eckhart Bauer, Diplom-Bioquímico, nacido el 06.06.1946, domiciliado en Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, -a quien conozco en persona-,

2. Dr. Marcus Schindler, Diplom-Biólogo, nacido el 17.09.1966, domiciliado en Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 Biberach, -a quien conozco en persona-,

3. Dr. Henri Doods, Farmacólogo, nacido el 03.06.1958, domiciliado en Freiherr-von-König-Str. 6, 88447 Warthausen, -a quien conozco en persona-,

4. Alexander Dreyer, Asistente de laboratorio, nacido el 03.07.1973, domiciliado en Stockäcker 53, 88454 Gutenzell-Hürbel, -a quien conozco en persona-,

Biberach, 24.03.2005
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

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

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg
6. el 7 de abril de 2005
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 a – 168/05
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. 2519

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

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

Luz Arriaga de Herber

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

SANTAFE DE BOGOTA 04 MAY 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:50

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110491

CONFIRMA APARECER EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

ARIZONA
Department of State

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by TRISHA LYNN ANDERSON

3. acting in the capacity of Notary Public

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

CERTIFIED

5. at Phoenix, Arizona

6. on Tuesday, March 15, 2005

7. by the Secretary of State, State of Arizona

8. No. 132005

9. Seal / stamp

10. Signature

Janice K. Brewer
Secretary of State

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

374

CESION

Yo. (nosotros) abajo firmado (s)

4. **Alexander DREYER**
5. **Eckhart BAUER**
6. **Marcus SCHINDLER**
7. **Kirsten ARNDT**
8. **Henri DOODS**

Domiciliado(s)

en

4. **Stockaecker 53, 88484 Gutenzell-Huerbel, Alemania**
5. **Nickelesbalde 11, 88400 Biberach Alemania**
6. **Bonifaz-Locher- Weg 6 88400 Biberach, Alemania**
7. **Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Alemania**
8. **Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: Antagonistas de CGRP elegidos, proc. de su obtención y composición, así como su empleo como medicamento

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 in ión correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

4. **Alexander DREYER**
5. **Eckhart BAUER**
6. **Marcus SCHINDLER**
7. **Kirsten ARNDT**
8. **Henri DOODS**

of

4. **Stockaecker 53, 88484 Gutenzell-Huerbel, Germany**
5. **Nickelesbalde 11, 88400 Biberach, Germany**
6. **Bonifaz-Locher- Weg 6, 88400 Biberach, Germany**
7. **Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Germany**
8. **Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Selected CGRP-antagonists, method for production and use thereof as medicament"

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

Alexander DREYER

Eckhart BAUER

Marcus SCHINDLER

Kirsten ARNDT

Henri DOODS

© 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 24th day of February

2005 __ before me, a Notary Public of

Pima County, Arizona

personally appeared Kirsten ARNDT

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

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

OFFICIAL SEAL
TRISHA LYNN ANDERSON
NOTARY PUBLIC - State of Arizona
PIMA COUNTY
My Comm. Expires Feb. 20, 2008

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

....

© CAVELIER ABOGADOS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 25.04/05 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. Alexander DREYER
2. Eckhart BAUER
3. Marcus SCHINDLER
4. Kirsten ARNDT
5. Henri DOODS

de

1. Stockaecker 53, 88484 Gutenzell-Huerbel, Alemania
2. Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, Alemania
3. Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania
4. Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Alemania
5. Freiherr-von-Koening-Str. 6, 88447, Warthausen, Alemania

inventores de la invención **"Antagonistas de CGRP elegidos, procedimiento para su preparación, así como su empleo como medicamento"**, 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

Alexander DREYER	Eckhart BAUER	Marcus SCHINDLER
(Firmado)		
Kirsten ARNDT	Henri DOODS	

24

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDU)

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: **132005**
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 13736-841-063-5
WPC 13736 - ID 472
ABR 25/05

María E. Martelo.
TRADUCCION No. 250465
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

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

María Elvira Martelo

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

SANTAFE DE BOGOTA, 04 MAY 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110498

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO PRESENTADA LAS FIRMAS NOTARIALES

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/037811 A1
   Descripción:
   Páginas 1-194 en el idioma original
   Páginas 1-229 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 1-19
   Figuras: Número (s) ____
2. ☒ **Forma PCT/RO/101.** PCT Request
3. ☐ **Forma PCT/RO/106.** Invitation to Correct Defects.
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
5. ☒ **Forma PCT/ISA/220.** Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
7. ☒ **Forma PCT/IB/304.** Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.
8. ☐ **Forma PCT/IB/306.** Notification Of The Recoding Of A Change.
   Descripción De Modificación:
   ____
9. ☒ **Forma PCT/IB/308.** Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.
10. ☒ **Forma PCT/IB/332.** Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.
11. ☒ **Forma PCT/IPEA/401.** PCT Demand
12. ☒ **Forma PCT/IPEA/402.** Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408.** Written Opinion.
14. ☒ **Forma PCT/IPEA/416.** Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/409.** Informe Del Examen Preliminar Internacional.
16. ☐ Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.
17. ☐ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037811 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011763

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 082.7 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). MÜLLER, Stephan, Georg [DE/DE]; Mühlerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). STENKAMP, Dirk [DE/DE]; Talfeldstr. 42, 88400 Biberach (DE). LUSTENBERGER, Philipp [CH/DE]; Mühlerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). DREYER, Alexander [DE/DE]; Abteistrasse 24, 88416 Ochsenhausen (DE). BAUER, Eckhart [DE/DE]; Nickishalde 11, 88400 Biberach (DE). SCHINDLER, Marcus [DE/DE]; Kapellenweg 3, 88400 Biberach (DE). ARNDT, Kirsten [DE/DE]; Ropachweg 22, 88400 Biberach (DE). DOODS, Henri [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE).

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

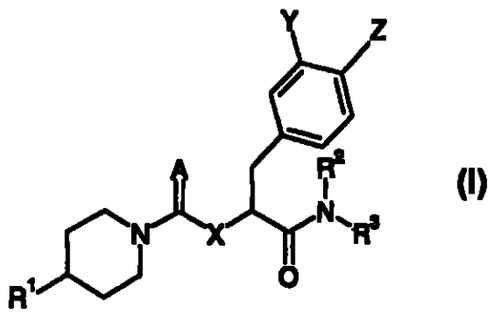
(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF,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

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

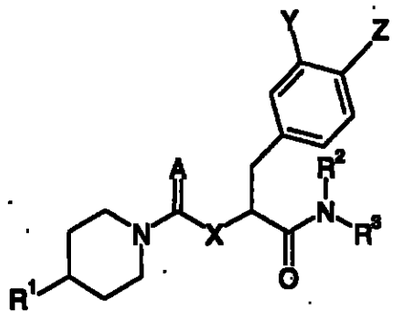
(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I), in which A, X, Y, Z and R^1 to R^3 are as defined in claim 1, the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures, salts, hydrates of the salts, in particular the physiologically-acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, medicaments containing said compounds and the use and methods for production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I), in der A, X, Y, Z und R^1 bis R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 2004/037811 A1

Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



, (I)

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoff-

atomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R^1 einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-,

Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^2 das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1*H*-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C_{2-7}-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

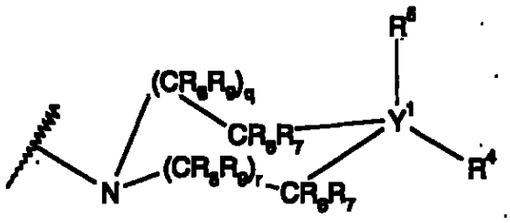
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylgruppe,

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R^2 vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (II)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, Alkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Carboxyalkylgruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder

Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkyl-, ω-(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C_{1-7}-Alkylgruppe, einfach durch eine Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder

umfassen und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Carboxy)-alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom,

einen C_{1-4}-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1*H*-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der voranstehend erwähnten Gruppe R^4 gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3}-Alkyl- oder Dialkylaminogruppe oder auch, wenn Y^1 kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenylyl-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder *tert*.Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z, R^2 und R^3 wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^1 einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z, R^2 und R^3 wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^1 einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z, R^2 und R^3 wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^1 eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-,

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z und R^1 wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

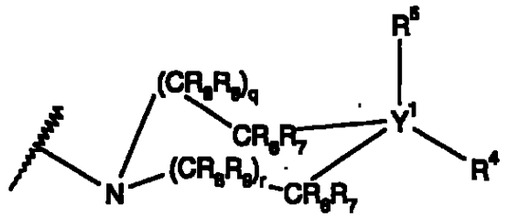
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich

oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R^2 vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (II)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor-

oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C_{1-5}-Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C_{3-6}-Cycloalkylalkyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-5}-Alkylrest oder,

wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe und

R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor-

oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten.

Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z und R^1 wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

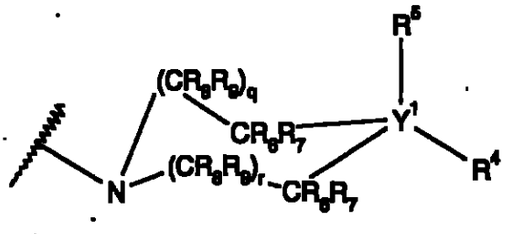
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (II)

In der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

42

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten,

wobei bei allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils denjenigen Verbindungen, in denen

(I) A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe und

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

eine herausragende Bedeutung zukommt und

denjenigen Verbindungen, in denen

(II) A ein Sauerstoffatom oder eine Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe und

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

eine besonders herausragende Bedeutung zukommt.

Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R^1 einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{3-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

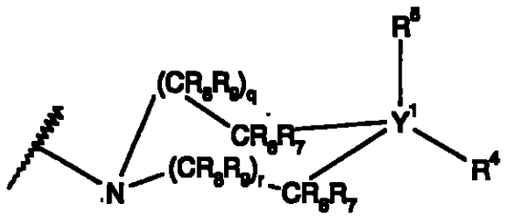
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-5}-alkyl-, C_{1-5}-Alkylamino-C_{1-5}-alkyl- oder Di-(C_{1-5}-Alkyl)-amino-C_{1-5}-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-5}-Alkylgruppe,

45

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R^2 vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (II)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C_{3-6}-Cycloalkylalkyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3}-Alkylrest oder,

wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe und

R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R^1 eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{3-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

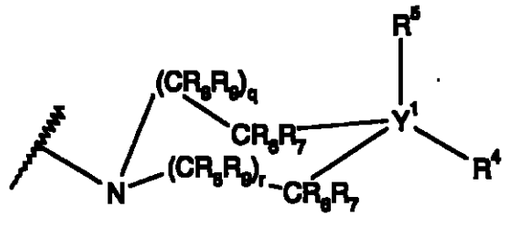
wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert

sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (III)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-,

4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine neunte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom oder eine Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der jede

Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R^1 eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

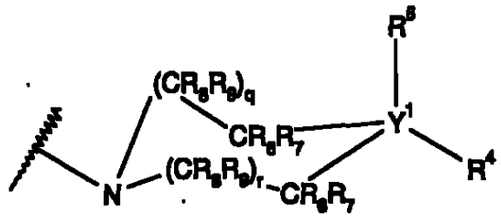
wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der

allgemeinen Formel



, (III)

In der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-

52

piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^6 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

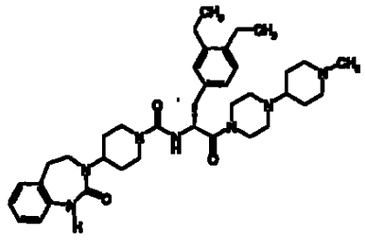
R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

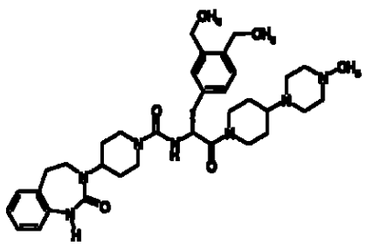
wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende genannt:

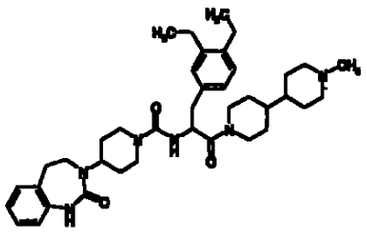
(1)



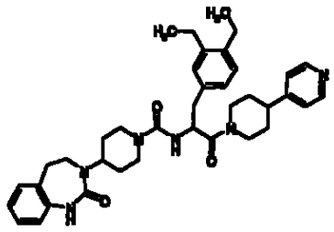
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(2) 

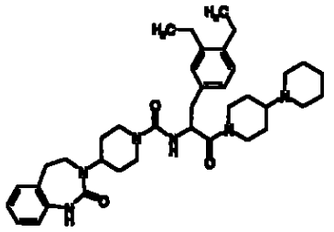
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(3) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

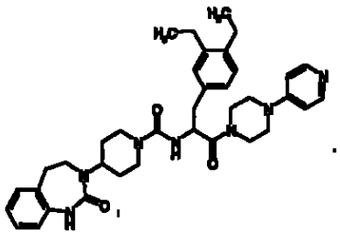
(4) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid

(5) 

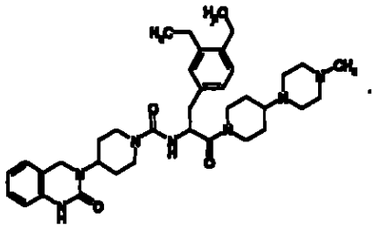
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(6)



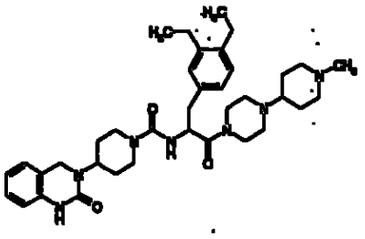
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid

(7)



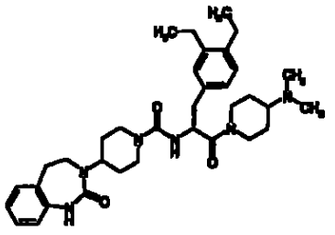
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

(8)



4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

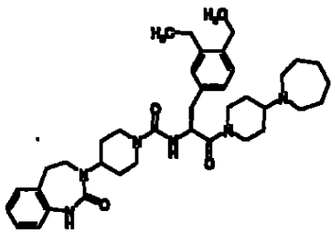
(9)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

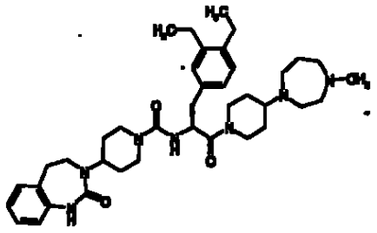
55

(10)



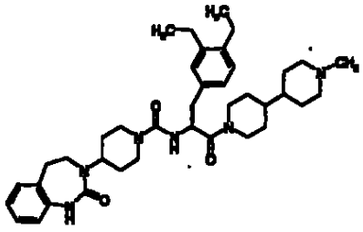
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid

(11)



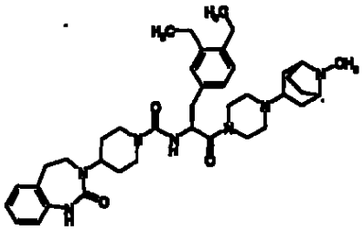
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(12)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

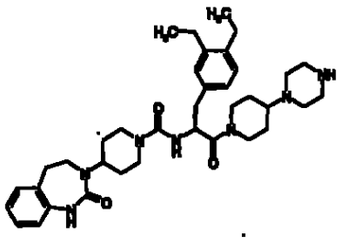
(13)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

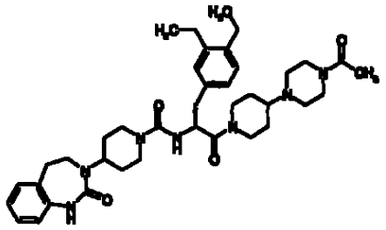
56

(14)



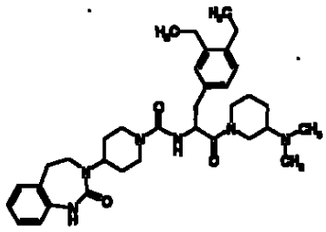
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid

(15)



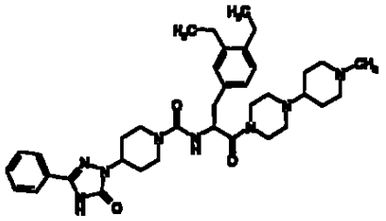
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(16)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

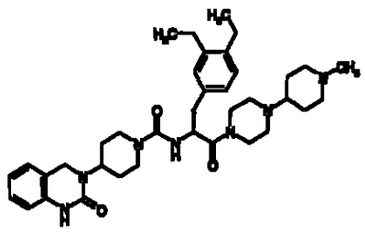
(17)



4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

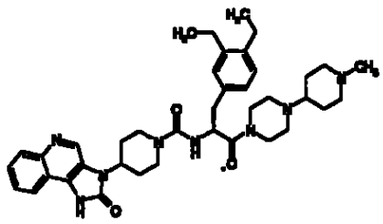
57

(18)



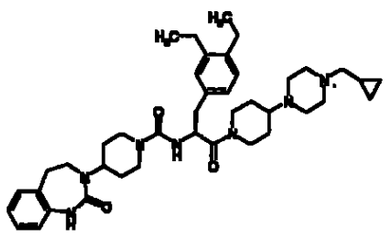
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(19)



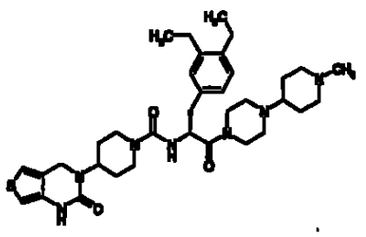
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(20)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

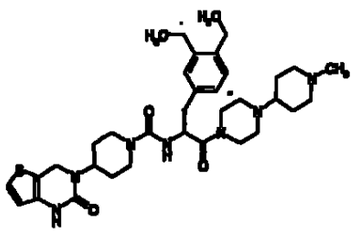
(21)



4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

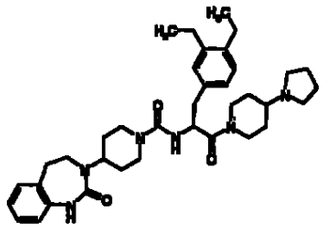
58

(22)



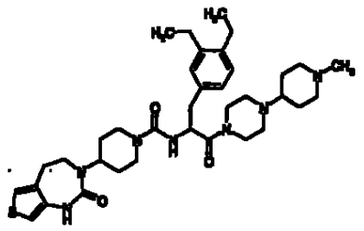
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

(23)



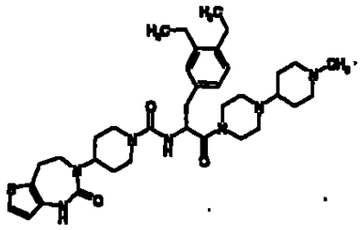
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid

(24)



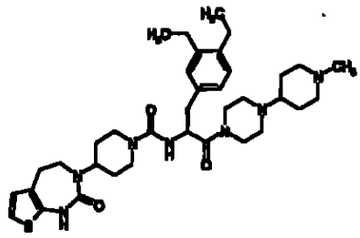
4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

(25)



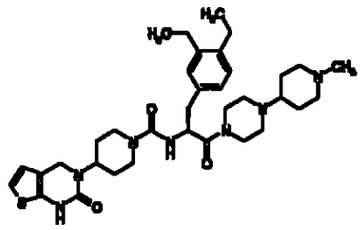
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

(26)



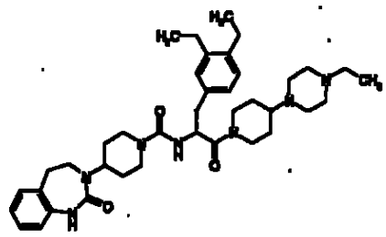
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(27)



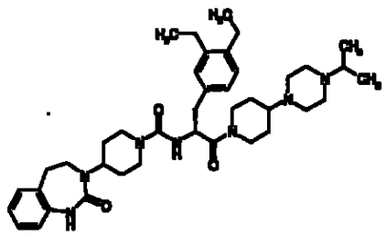
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(28)

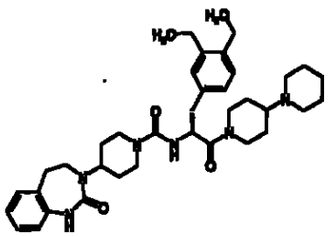


4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

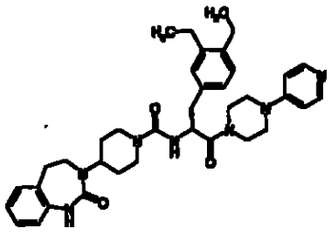
(29)



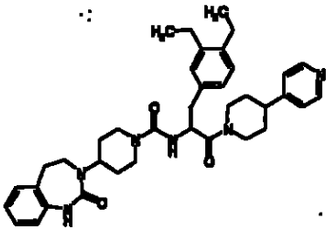
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(30) 

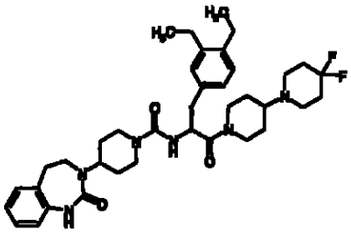
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(31) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid

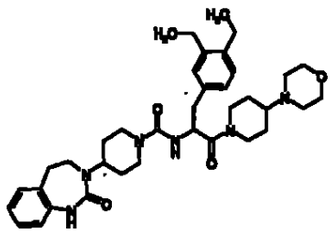
(32) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid

(33) 

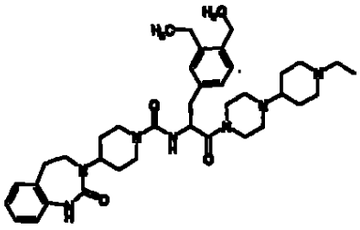
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(34)



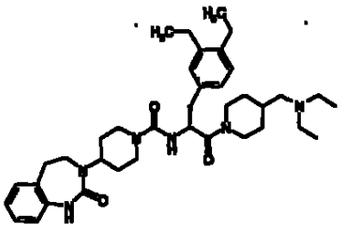
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(35)



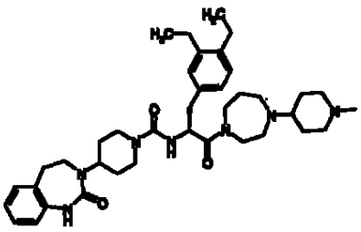
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(36)



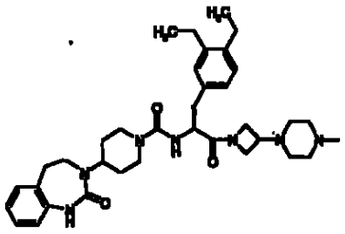
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(37)



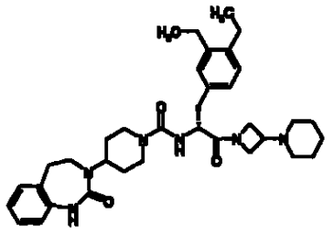
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(38)



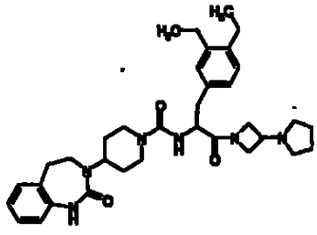
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(39)



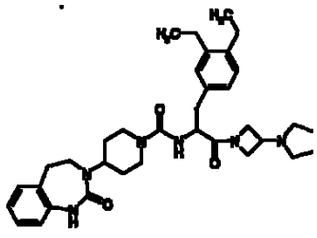
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid

(40)

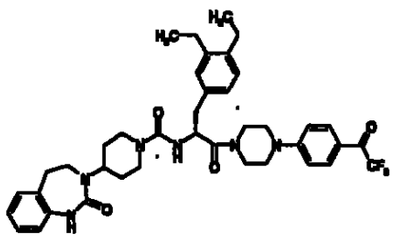


4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid

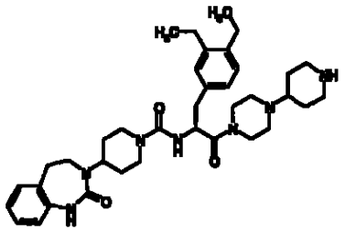
(41)



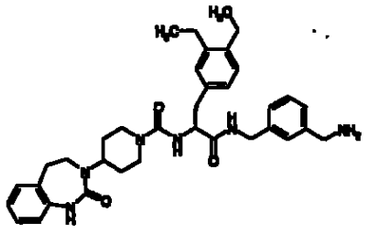
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(42) 

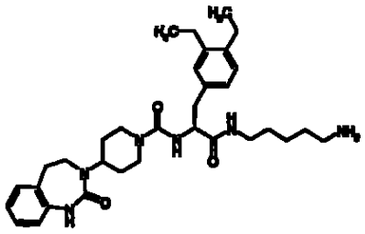
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure ((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-amid

(43) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid

(44) 

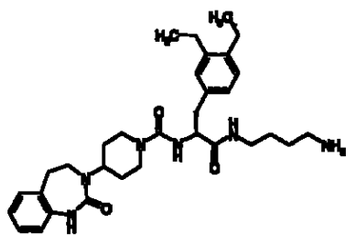
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3-aminomethyl-benzylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid

(45) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(5-amino-pentylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid

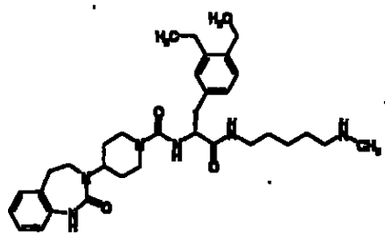
64

(46)



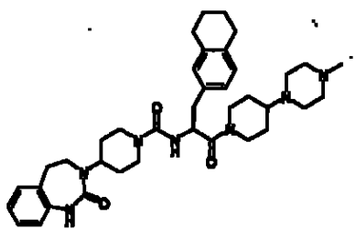
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-butylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid

(47)



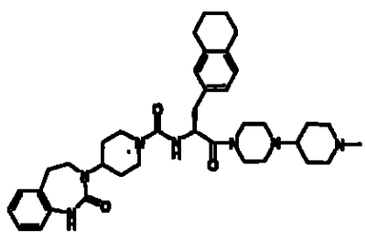
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(5-methylamino-pentylcarbamoyl)-ethyl]-amid

(48)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

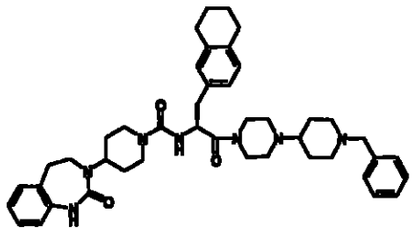
(49)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

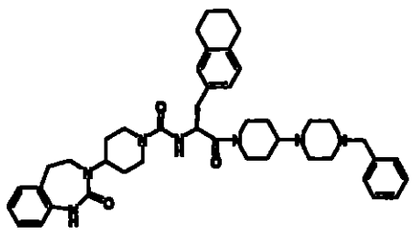
65

(50)



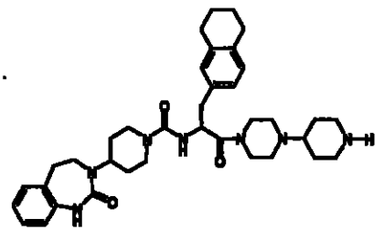
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(51)



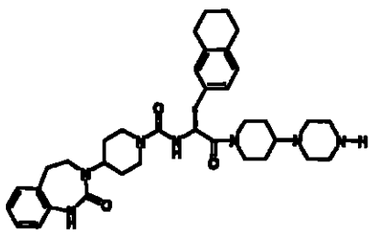
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(52)

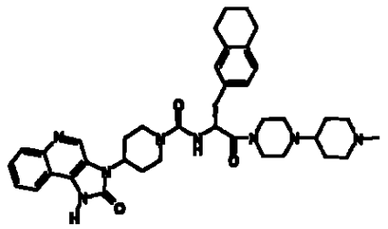


4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

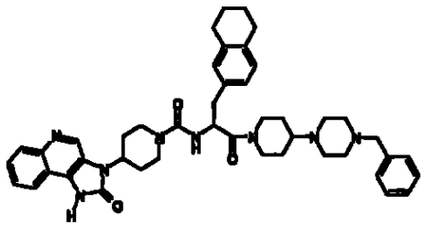
(53)



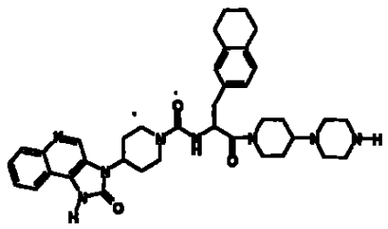
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(54) 

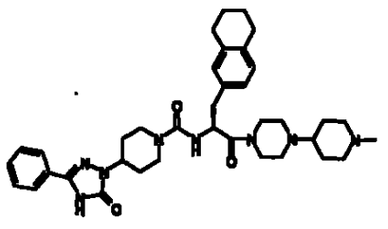
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(55) 

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(56) 

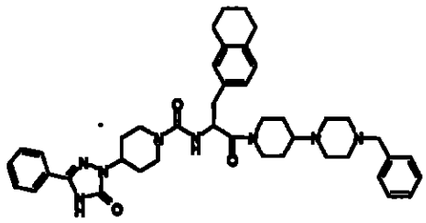
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(57) 

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

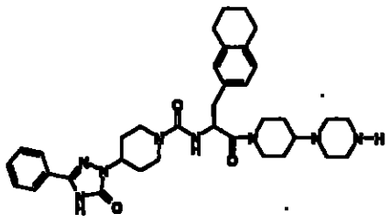
67

(58)



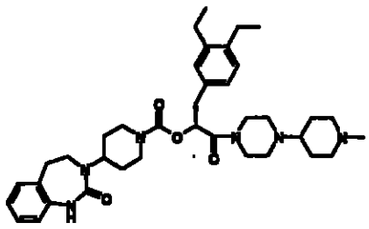
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(59)



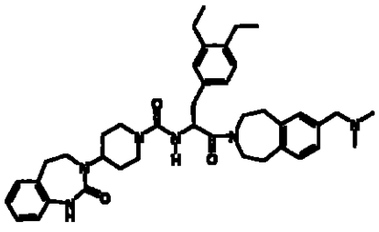
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(60)



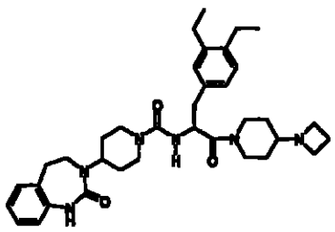
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

(61)



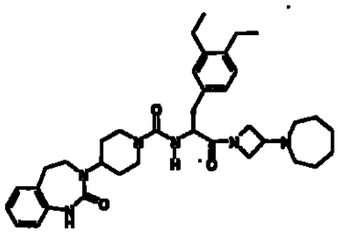
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(62)



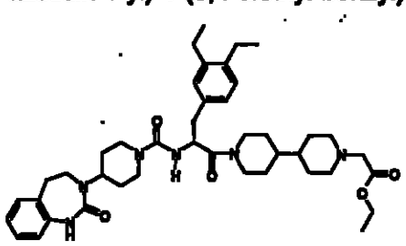
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(63)



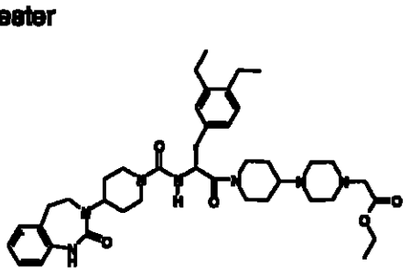
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(3-azepan-1-yl-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(64)



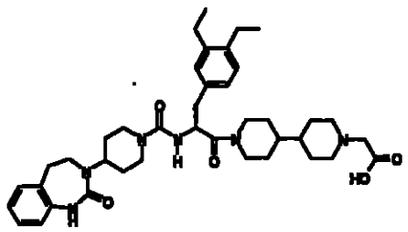
[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester

(65)



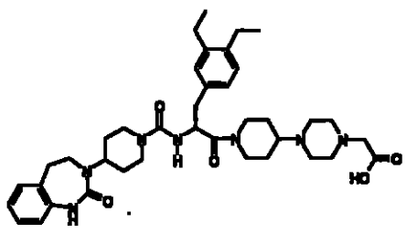
{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

(66)



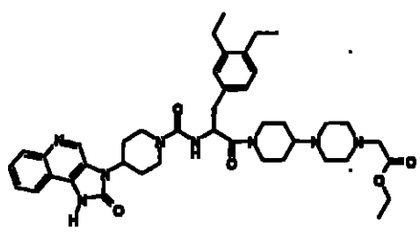
[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure

(67)



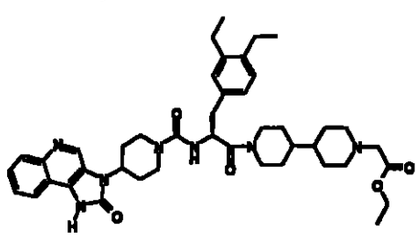
{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure

(68)



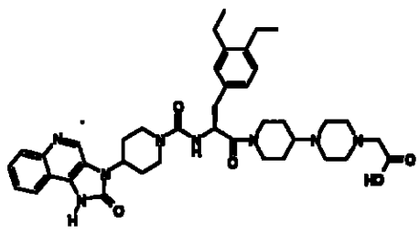
{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

(69)



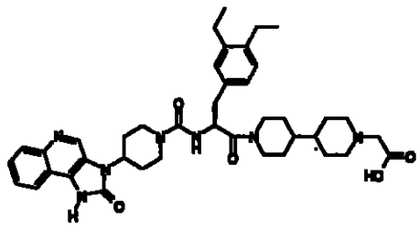
[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester

(70)



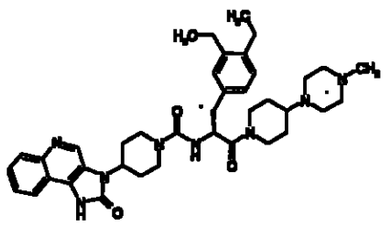
{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure

(71)



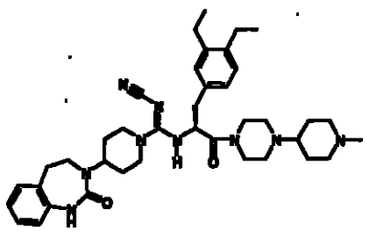
[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure

(72)



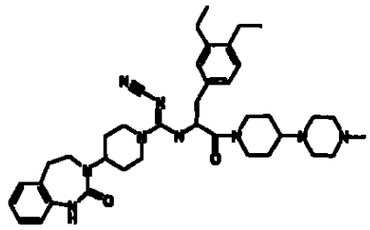
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(73)



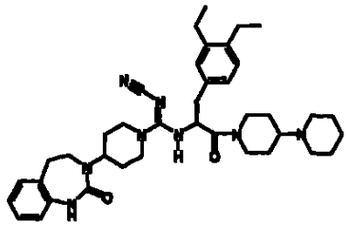
N-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid

(74)



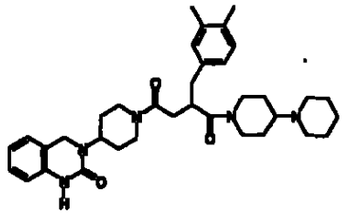
N-[1-[(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid

(75)



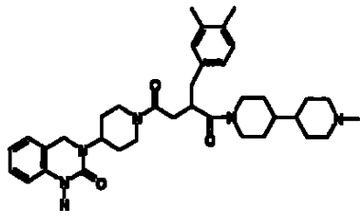
N-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid

(76)



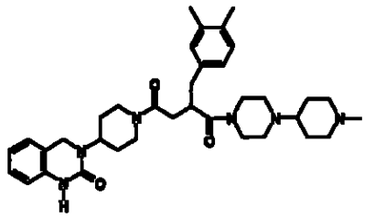
1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(77)



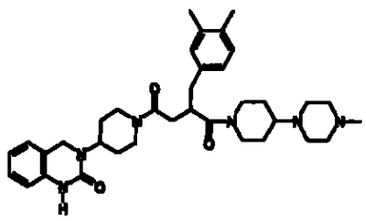
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(78)



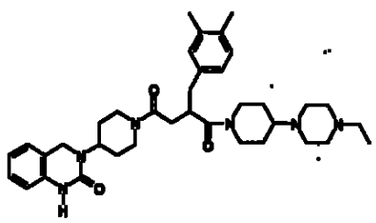
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(79)



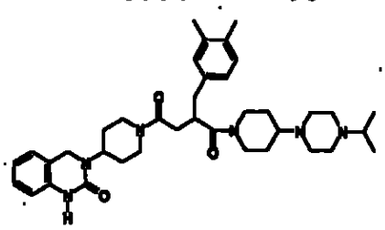
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(80)



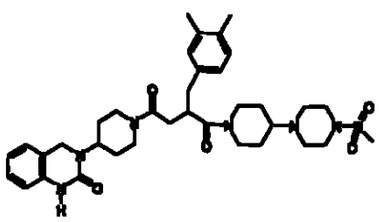
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(81)



2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

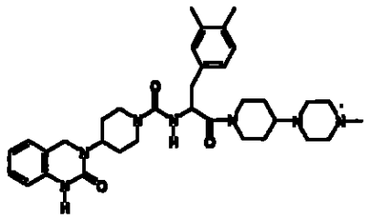
(82)



73

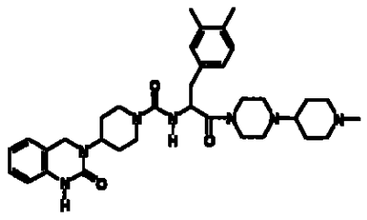
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(83)



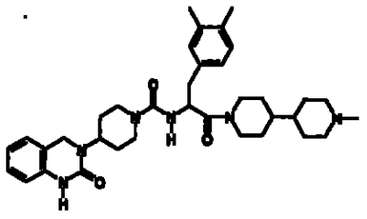
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(84)



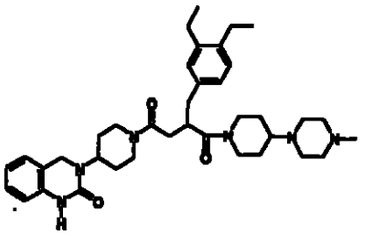
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(85)



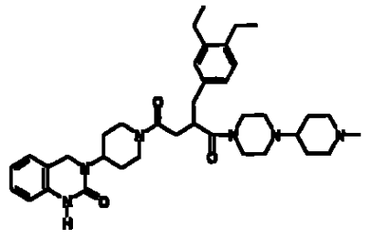
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(86)



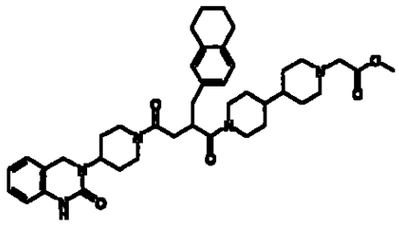
2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(87)



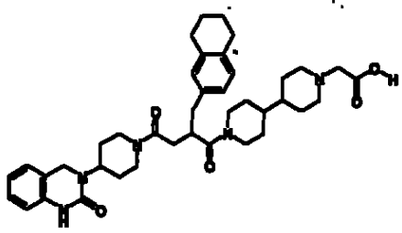
2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(88)



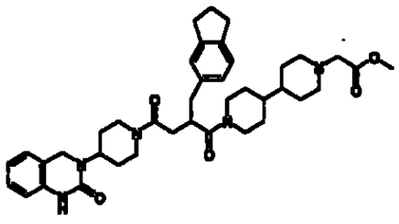
{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester

(89)



{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäure

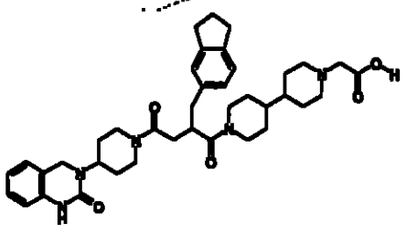
(90)



(1'-{2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

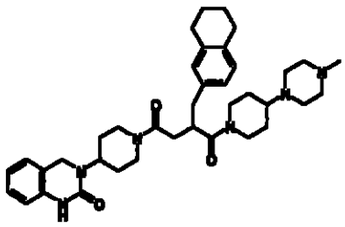
49

(91)



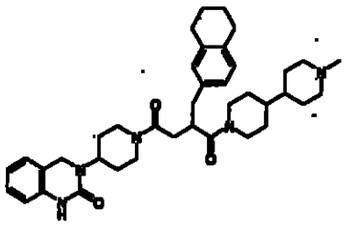
((1'-[2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

(92)



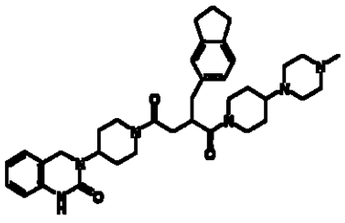
1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(93)



1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

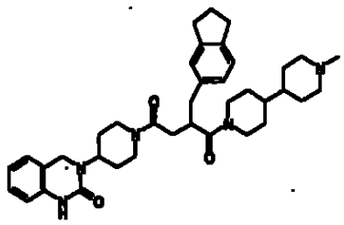
(94)



2-Indan-5-ylmethyl-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

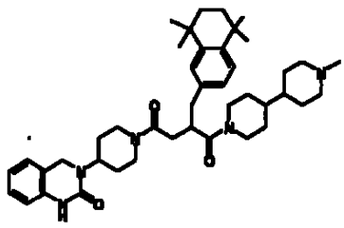
76

(95)



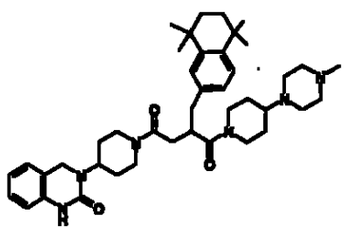
2-Indan-5-ylmethyl-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(96)



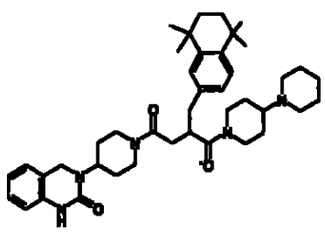
1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(97)



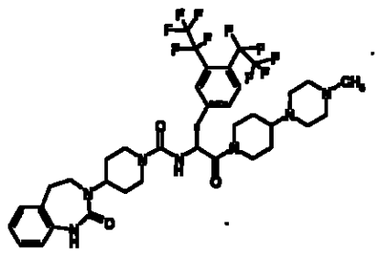
1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(98)



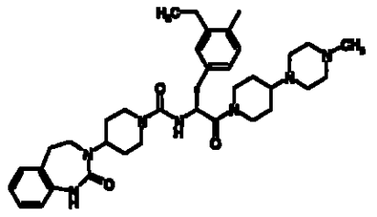
1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(99)



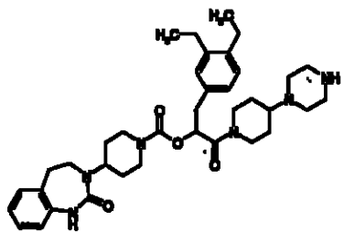
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-bis-pentafluorethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(100)



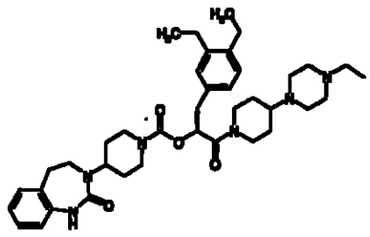
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3-ethyl-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(101)



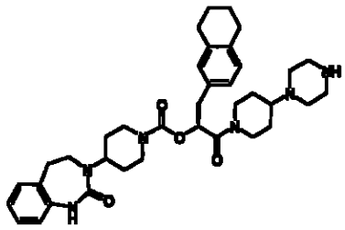
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

(102)



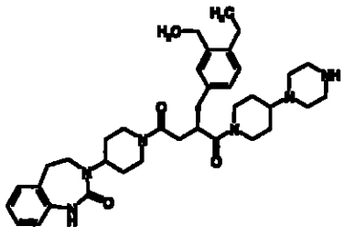
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

(103)



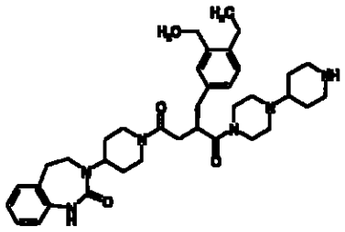
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethylester

(104)



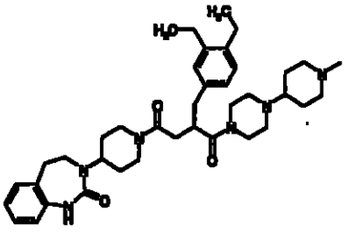
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion

(105)

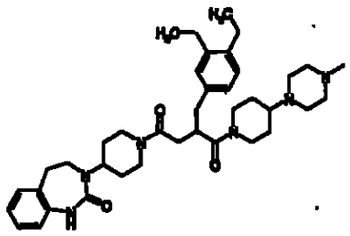


(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion

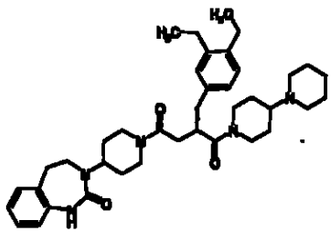
(106)



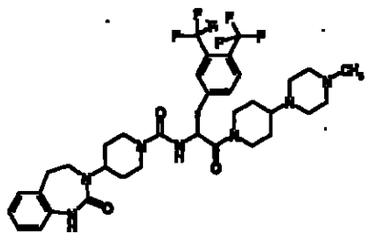
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(107) 

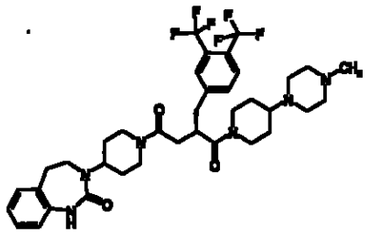
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(108) 

(*S*)-1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

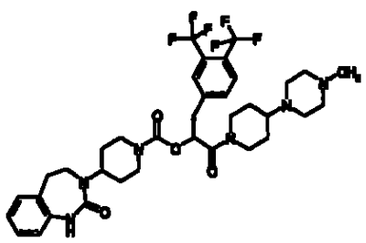
(109) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(110) 

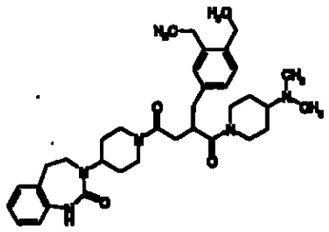
(*S*)-2-(3,4-Bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(111)



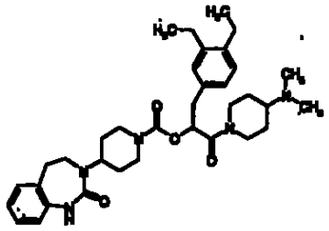
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

(112)



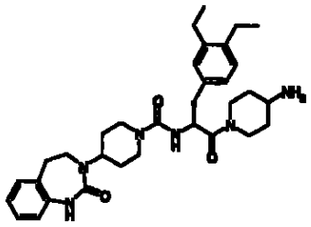
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(113)



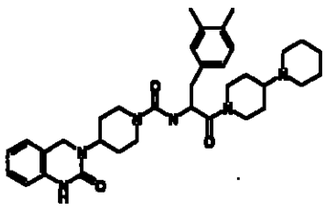
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester

(114)



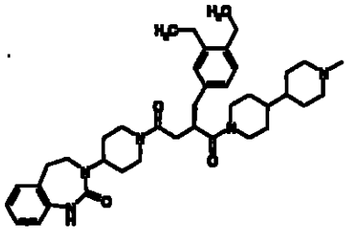
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(115)



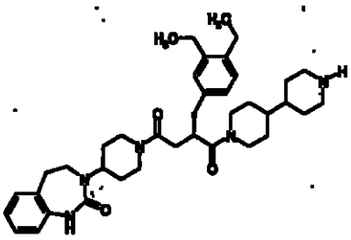
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(116)



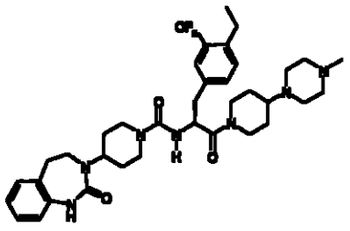
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(117)



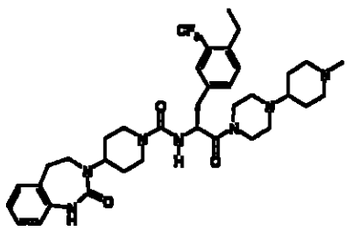
(*S*)-1-4,4'-Bipiperidinyl-1-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(118)



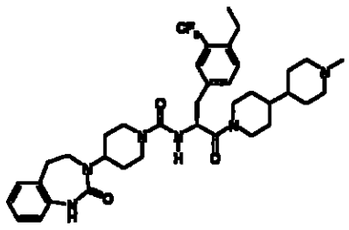
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(119)



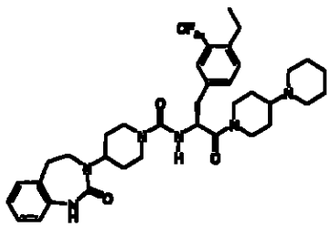
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(120)



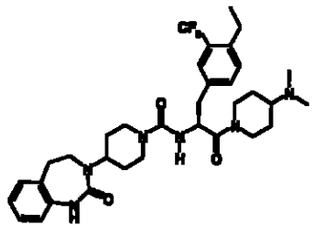
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(121)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

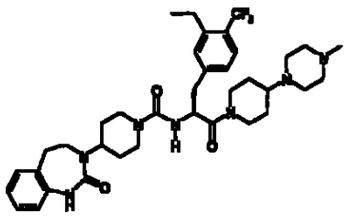
(122)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

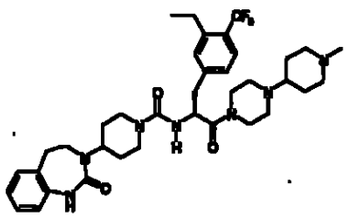
83

(123)



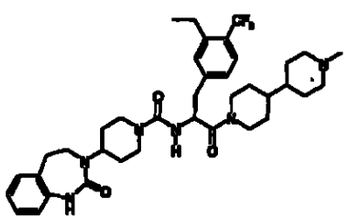
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(124)



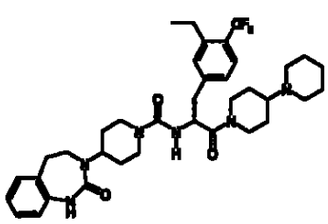
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(125)

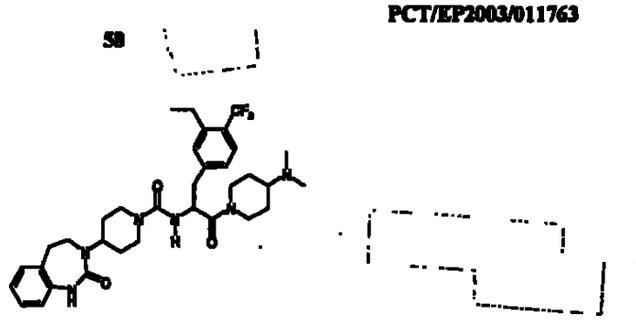


4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(126)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(127) 

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze, wobei die Verbindungen

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(6) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(15) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(16) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(17) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-

(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(20) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-

87

1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid,

(27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

88

(35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(37) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(38) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(39) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(40) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(41) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(44) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,

(45) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester,

(46) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,

(47) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,

(48) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(49) *N*-[1-[(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(50) *N*-[1-[(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(51) *N*-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(52) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(53) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(54) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(55) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(56) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(57) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(58) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(59) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

(a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

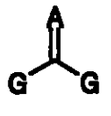
Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



, (III)

in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,

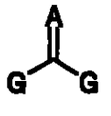
(I) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



, (IV)

in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die Phenoxy-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe, bedeutet mit der Maßgabe, dass X die –NH-Gruppe bedeutet, oder

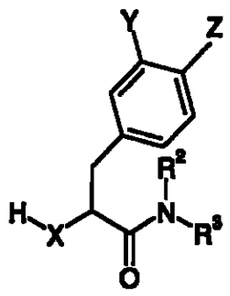
(II) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



, (IV)

in der A das Sauerstoffatom darstellt und G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe, bedeutet mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel



, (V)

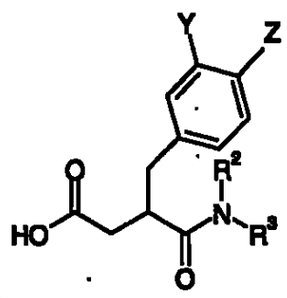
in der X ein Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und Y, Z, R^2 und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R^2 und R^3 keine freie Carbonsäure-, keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Amino- oder weitere freie Hydroxyfunktion enthalten.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (III) oder (V) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivates der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (III) oder (V) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo-[4,3;0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen –30°C und +25°C, bevorzugt –5°C und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels,

bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983); S. R. Sandler und W. Karo in "Organic Functional Group Preparations",Vol. II, S. 223-245, Academic Press, New York 1971).

(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VI)

in der Y, Z, R^2 und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



, (III)

in der R^1 die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

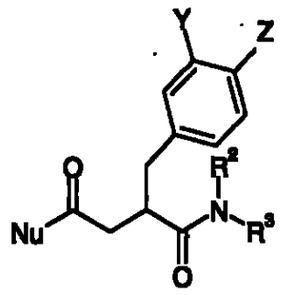
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid

(DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dl-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen –30°C und +30°C, bevorzugt –20°C und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0°C und +25°C.

(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R^2 und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der Y, Z, R^2 und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R^2 und R^3 kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



, (III)

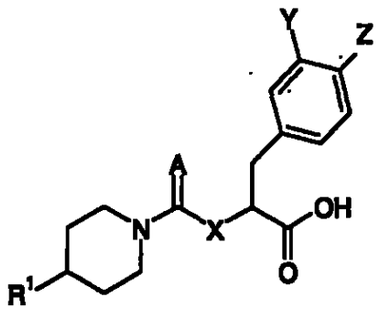
in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide,

beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

(d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VIII)

in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3, in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass sie keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

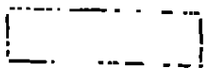
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid,

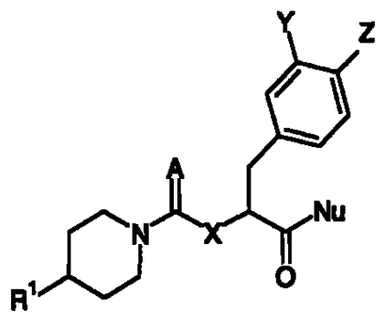
O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VIII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen –20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

(e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel





, (IX)

in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3, in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin,

2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, *N*-Ethyldicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösungemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

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

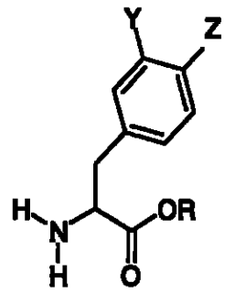
Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied

hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässeriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

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

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) erhält man, soweit sie nicht literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 herstellen.

Die zur Herstellung der optisch reinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) nötigen Phenylalaninderivate können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel



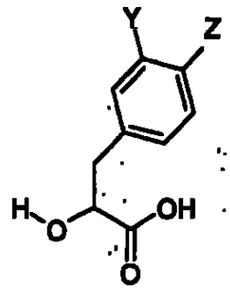
, (X)

in der Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind und R eine unverzweigte Alkylgruppe, bevorzugt die Methyl- oder Ethylgruppe, darstellt, durch Racematspaltung hergestellt werden.
Diese Racematspaltung kann mit Hilfe enzymatischer Methoden durchgeführt werden,

101

wobei nur ein Enantiomer des Racemates transformiert wird und das entstehende Gemisch dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt wird. Ein geeignetes Enzymsystem für diesen Schritt stellt das Enzym Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) dar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können dann mit für Peptidchemiker geläufigen Methoden in die enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) überführt werden.

Falls die Gruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel (V) das Sauerstoffatom darstellt, können die für die Synthese benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



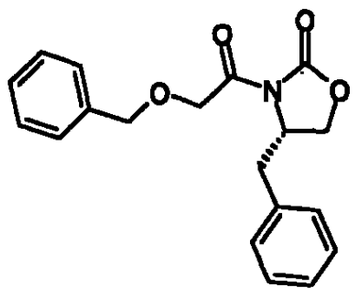
,(XI)

in der Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (X) gewonnen werden, mit der Maßgabe, dass R das Wasserstoffatom darstellt.

Durch Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (X) mit einem geeignetem Diazotierungsreagenz, bevorzugt Natriumnitrit in sauren Milieu, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) erhalten werden. Bei Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen werden die entsprechenden enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen erhalten, wobei die Reaktion unter Retention der Konfiguration abläuft.

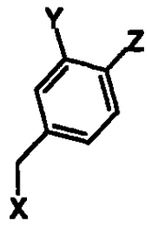
Ein weiterer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) besteht in der Alkylierung der Verbindung

102



, (XII)

mit entsprechend substituierten Benzylchloriden, Benzylbromiden oder Benzyliodiden der allgemeinen Formel



, (XIII)

in der X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitte und Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]).

Die entstehenden diastereomeren Produkte können dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt werden. Die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars, Kupplung mit Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 und Abspaltung der Benzylschutzgruppe eröffnet ebenfalls einen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen der allgemeinen Formel (V).

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 mit 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (David A. Evans,

Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin und Jason S. Tedrow, J. Org.Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VIII) können nach den in der WO 98/11128 angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen

104

Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

---

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, $NaHCO_3$ 16.2, $MgSO_4$ 0.8, $NaHPO_4$ 1.0, $CaCl_2$ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das

Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ^{125}I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50}-Werte ≤ 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks', HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10^{-11} bis 10^{-6} M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei –20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham)

bestimmt und die pA_2-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-12} bis 10^{-6} M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz und chronischer Kopfschmerz. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich ebenfalls zur Vorbeugung von Migräne-Kopfschmerz während der Prodromerscheinung oder zur Vorbeugung und Behandlung von Migräne-Kopfschmerz, der vor oder während der Menstruation auftritt.
Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:
Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis oder Hautrötungen. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, wie beispielsweise dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), bei neuropathischen Schmerzzuständen im Rahmen systemischer neurotoxischer Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes Mellitus, sowie bei Schmerzzuständen, die auf entzündliche Prozesse zurückzuführen sind.
Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflußt, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

107

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika, β-Blocker, α-Agonisten und α-Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die 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/Ethanol, 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, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Doseraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

108

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Lefunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitryptilin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritilierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Trithium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Experimenteller Teil

Für die hergestellten 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 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F254 (E. 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.

Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX™, 35-70 µm) 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 Säule: 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

Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	90	10
9	10	90
10	10	90
11	90	10

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 das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine

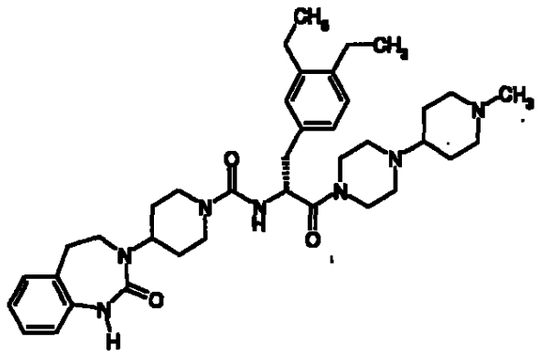
Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

abs.	absolutiert
Boc	*tert.*-Butoxycarbonyl
CDI	*N,N*-Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
h	Stunde
halbkonz.	halbkonzentriert
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
I. vac.	in vacuo (im Vakuum)
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
MeOH	Methanol
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
org.	organisch
PE	Petrolether
RT	Raumtemperatur
TBTU	2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



1a) 3,4-Diethylbenzoesäure

Zu einer eisgekühlten Lösung von 394.8 g (9.87 mol) NaOH in 3.3 L Wasser wurde 152.8 mL (3.0 mol) Brom langsam zugetropft. Zu dieser Lösung wurde anschließend bei 10 °C eine Lösung aus 174 g (0.99 mol) 1-(3,4-Diethyl-phenyl)-ethanon in 400 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Es wurde 2 h bei RT nachgerührt, das entstandene Bromoform abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 400 mL Diethylether gewaschen und mit halbkonzentrierter HCl auf pH ~3 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus PE umkristallisiert. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 100.0 g (57% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 177

1b) 3,4-(Diethyl-phenyl)-methanol

Zu der Suspension aus 20.8 g (0.55 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1500 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 90 g (0.51 mol) 3,4-Diethylbenzoesäure in 300 mL THF zugetropft. Die Mischung wurde 30 min bei RT gerührt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde vorsichtig 15 mL 20% NaOH und anschließend soviel Wasser zugetropft, bis sich ein körniger Niederschlag bildete. Der Niederschlag wurde abgesaugt, zweimal mit THF gewaschen und die Filtrate unter vermindertem Druck eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 75.0 g (90% der Theorie)
ESI-MS: $(M-H)^-$ 163

1c) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol

Zu der Lösung von 81.0 g (0.49 mol) 3,4-(Diethyl-phenyl)-methanol in 500 mL Diethylether wurde unter Eiskühlung 16.1 mL (0.17 mol) Phosphortribromid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 30 °C gerührt, vorsichtig auf Eis gegossen, durch Zugabe von $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherextrakte wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Man erhielt 104.0 g (92%) eines Öles, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.
EI-MS: M^+ 226/228 (Br)

1d) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionsäureamid

In einem Dreihalskolben wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung 500 mL THF mit 250 mL einer 1-molaren Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (250 mmol) und 15.4 g (64.1 mmol) (1*S*,2*S*)-Pseudoephedrin-glycinamid-Hydrat versetzt. Die Mischung wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt, langsam mit 15.4 g (67.1 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol, gelöst in 10 mL THF, versetzt und 2 h bei 0 °C nachgerührt. Unter Eiskühlung wurden 10 mL Wasser und 6 mL halbkonzentrierte HCl zugetropft, weitere 20 Minuten gerührt und mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines Feststoffes.
Ausbeute: 7.4 g (31% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 369

1e) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung aus 7.8 g (21.2 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionsäureamid, 50 mL Wasser und 50 mL 1,4-Dioxan wurde 7 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde

unter vermindertem Druck eingeengt, der verbleibende Rückstand mit EtOH verrührt und abgesaugt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Ausbeute: 4.0 g (85% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 222; $(M-H)^-$ 220

R_f: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1f) (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung aus 4.0 g (18.1 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 4.2 g (39.2 mmol) Na_2CO_3, 100 mL Wasser und 25 mL THF wurde unter Eiskühlung mit 5.0 g (22.2 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 25 mL THF, versetzt. Es wurde 30 min unter Eiskühlung und 3 h bei RT nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wiederholt mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit 1 M $KHSO_4$-Lösung sauer gestellt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öles.

Ausbeute: 4.9 g (84% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 320

R_f: 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1g) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester

Eine Mischung aus 4.9 g (15.25 mmol) (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 5.3 g (16.5 mmol) TBTU, 2.1 g (15.23 mmol) HOBt, 17 mL Ethyldiisopropylamin, 15 mL DMF und 150 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, mit 6.2 g (19.9 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und weitere 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der verbleibende Rückstand mit 15% K_2CO_3-Lösung versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und der verbleibende Rückstand über Kieselgel gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines blassgelben Öles.

Ausbeute: 5.0 g (67% der Theorie)

EI-MS: M^+ 486

R_f: 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1h) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on

Eine Mischung aus 5.0 g (10.27 mmol) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester, 100 mL DCM und 20 mL TFA wurde 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K_2CO_3-Lösung versetzt und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Öles.

Ausbeute: 3.6 g (91% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 387

R_f: 0.22 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Zu der eisgekühlten Mischung aus 75 mL THF und 0.80 g (4.63 mmol) CDT wurde 1.70 g (4.39 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on, gelöst in 25 mL THF, langsam zugetropft. Danach wurde 30 min im Eisbad und weitere 45 min bei RT gerührt, ehe die Lösung von 1.1 g (4.48 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on in 20 mL DMF zugegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 50 mL 15% K_2CO_3-Lösung versetzt und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und über Kieselgel aufgereinigt. Die Kristallisation erfolgte aus Aceton. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form einer kristallinen Festsubstanz.

Ausbeute: 1.2 g (42% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 658

R_f: 0.28 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid-dimaleinat

---

0.5 g (0.76 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid und 0.176 g (1.52 mmol) Maleinsäure wurden in 20 mL Aceton suspendiert und nach Zugabe von 5 mL Methanol unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abkühlung auf Raumtemperatur gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 0.5 g (74% d. Theorie)
Schmelzpunkt: 165 °C (Zers.)

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid-benzolsulfonat

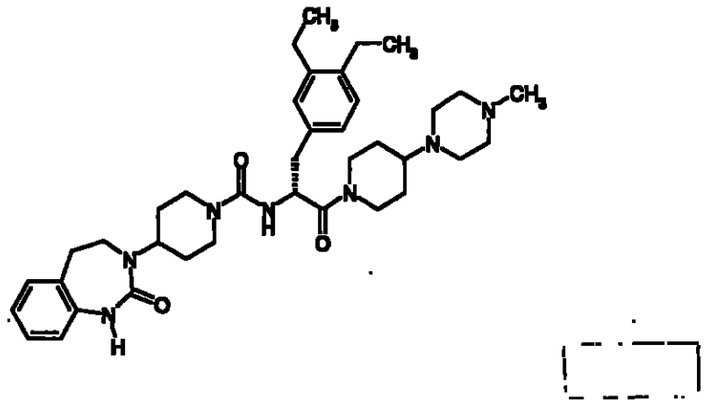
---

1.0 g (1.52 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid und 0.24 g (1.52 mmol) Benzolsulfonsäure wurden in 20 mL Isopropanol unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung über drei Tage kontinuierlich von 50 °C auf 25 °C abgekühlt, wobei ein kristalliner Niederschlag entstand. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Isopropanol gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 0.58 g (47% d. Theorie)
Schmelzpunkt: 192 °C (Zers.)

Beispiel 2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-

diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



2a) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Mischung aus 3.7 g (11.52 mmol) (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 3.9 g (12 mmol) TBTU, 1.7 g (12 mmol) HOBt und 2.2 g (11.6 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin in 100 mL THF wurden 4.2 mL Ethyldiisopropylamin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der verbleibende Rückstand mit Na_2CO_3-Lösung versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines blassgelben Öles.

Ausbeute: 5.5 g (97% der Theorie)

R_f: 0.5 (Alox, DCM/MeOH 30:1)

2b) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

Eine Mischung aus 5.4 g (11.1 mmol) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester, 100 mL DCM und 20 mL TFA wurde 4 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu einer Na_2CO_3-Lösung getropft, 10 min nachgerührt, die organische Phase anschließend abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Öles.

Ausbeute: 4.2 g (98% der Theorie)

R_f: 0.54 (Alox, DCM/MeOH 19:1)

2c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

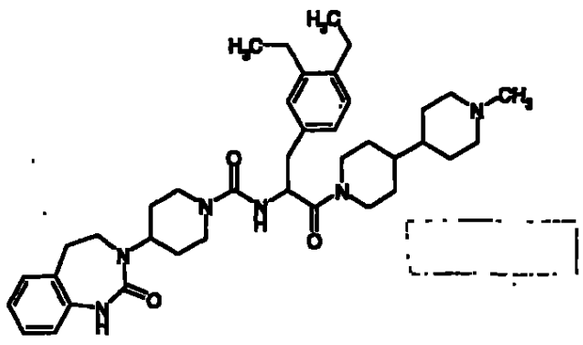
Zu der eisgekühlten Mischung aus 150 mL THF und 1.9 g (11.2 mmol) CDT wurden 4.1 g (10.61 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on, gelöst in 50 mL THF, langsam zugetropft. Danach wurde 30 min im Eisbad und weitere 45 min bei RT gerührt, ehe die Lösung von 2.7 g (11.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on in 20 mL DMF zugegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Na_2CO_3-Lösung versetzt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und über Aluminiumoxid aufgereinigt. Man erhielt das Produkt als Feststoff.

Ausbeute: 4.2 g (60% der Theorie)

R_f: 0.32 (Alox, DCM/MeOH 30:1)

Beispiel 3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



3a) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu 200 mL absolutem EtOH portionenweise 8.14 g (354 mmol) Natrium gegeben und bis zum vollständigem Auflösen nachgerührt. Zu dieser Lösung wurde 76.9 g (354 mmol) 2-Acetylaminomalonsäure-diethylester zugegeben, wobei das gebildete Natriumsalz ausfiel. Nach Zugabe von 150 mL 1,4-Dioxan wurde zu dieser Suspension eine Lösung von 80 g (352 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol in 500 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 50 °C gehalten und anschließend über Nacht bei RT nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand mit Wasser versetzt, wobei das Produkt in Form weißer Kristalle anfiel. Diese wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

R_f: 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

3b) (*R,S*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Das in Beispiel 3a) beschriebene Rohprodukt wurde in 250 mL AcOH gelöst und mit 250 mL konzentrierte HCl und 150 mL Wasser versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand in EtOH aufgenommen, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 45 g (57% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 222

R_f: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/AcOH 90:10:3)

3c) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester

41 g (159 mmol) (*R,S*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure wurden mit 300 mL HCl-gesättigtem MeOH versetzt und über Nacht bei RT stehen gelassen, wobei das gewünschte Hydrochlorid ausfiel. Man erwärmte auf 50°C, wobei HCl entwich und das Produkt wieder in Lösung ging. Die Lösung wurde im Vakuum auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingeengt, das ausgefallene Produkt mit Diethylether verrührt, abgesaugt und zweimal mit Diethylether nachgewaschen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 42 g (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 236

R_f: 0.7 (Kieselgel, MeOH)

3d) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäuremethylester

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 10.5 g (44.6 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 250 mL THF wurden 7.4 g (45 mmol) CDT gegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 10.9 g (44.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, wobei die Reaktionslösung weitere 20 min bei dieser Temperatur gehalten wurde, ehe für 30 min unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in gesättigter $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen, erschöpfend mit Diethylether/EtOAc (1:1) extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

R_f: 0.6 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether 6:4)

3e) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

26 g des in 3d) beschriebenen Rohproduktes wurden in 200 mL EtOH gelöst, mit 2.3 g (55 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Diethylether extrahiert, mit Zitronensäurelösung angesäuert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 19 g (75% der Theorie)

R_f: 0.1 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether 6:4)

3f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

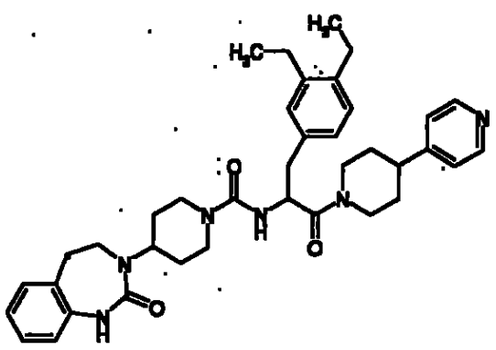
Zu einer Lösung von 500 mg (1.02 mmol) von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure in 50 mL THF wurden 0.3 mL Triethylamin, 323 mg (1.01 mmol) TBTU, 155 mg (1.01 mmol) HOBt und 184 mg (1.01 mmol) Methyl-[4,4']bipiperidinyl gegeben, 4 h bei RT und

2 h bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, der Rückstand mit 40 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung verrührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, zweimal mit Wasser nach gewaschen und mit EtOH verrieben. Die ausgefallene weiße Substanz wurde abgesaugt und zweimal mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 420 mg (63% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 657
R_f: 0.45 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid

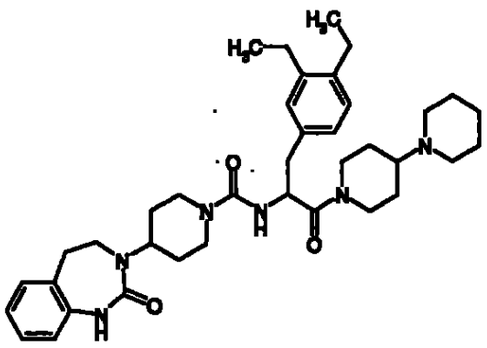


Herstellung analog Beispiel 3f) aus 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propion-säure und 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[4,4']bipyridinyl.

Ausbeute: 42% der Theorie
ESI-MS: $(M+H)^+$ 637
R_f: 0.55 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 3f) aus 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und [1,4']-Bipiperidinyl.

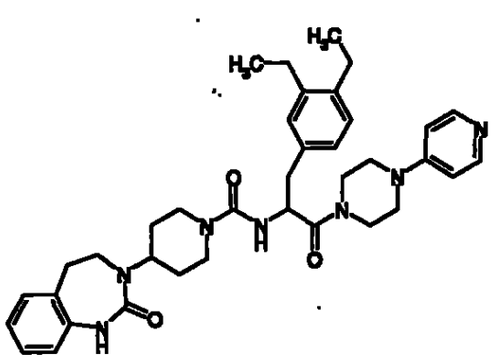
Ausbeute: 37% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f: 0.55 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 6

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



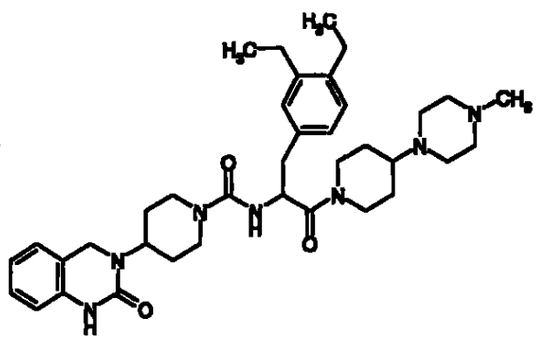
Herstellung analog Beispiel 3f) aus 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Pyridin-4-yl-piperazin.

122

Ausbeute: 57% der Theorie
ESI-MS: $(M+H)^+$ 638
R_f: 0.45 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 7

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



7a) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäuremethylester

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.95 g (12.54 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 200 mL THF wurden 3.3 mL Ethyldiisopropyl-amin und 2.06 g (12.6 mmol) CDT gegeben und weitere 90 min bei 0-10 °C nachgerührt. Dann wurden 20 mL DMF zugegeben, weitere 30 min nachgerührt, 2.91 g (12.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on zugegeben und die Suspension für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, mit halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 6.0 g (97% der Theorie)
R_f: 0.8 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/AcOH 30:10:1)

7b) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

123

Das in 7a) beschriebene Rohprodukt (6.0 g, 11.84 mmol) wurde in 120 mL MeOH vorgelegt, mit 40 mL 1 M NaOH (40 mmol) versetzt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 150 mL Wasser und 40 mL 1 M HCl versetzt, erschöpfend mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 3.5 g (62% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 479

R_f: 0.5 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 70:30:3)

7c) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 500 mg (1.05 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure in 100 mL THF wurden 336 mg (1.05 mmol) TBTU, 161 mg (1.05 mmol) HOBt, 0.75 mL Triethylamin und 192 mg (1.05 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben, 4 h bei RT und 2 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 40 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, MeOH/NH_3 100:3).

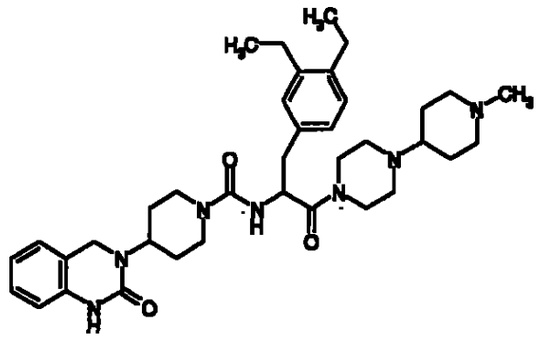
Ausbeute: 350 mg (52% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f: 0.3 (Kieselgel, MeOH/NH_3 100:3)

Beispiel 8

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



Zu einer Lösung von 500 mg (1.05 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure in 100 mL THF wurden 336 mg (1.05 mmol) TBTU, 161 mg (1.05 mmol) HOBt, 1.02 mL Triethylamin und 326 mg (1.05 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Tris-Hydrochlorid) gegeben, 4 h bei RT und 2 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 40 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung verrührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, in MeOH aufgenommen und über Kieselgel (MeOH) chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt, zweimal mit Diethylether nach gewaschen und getrocknet.

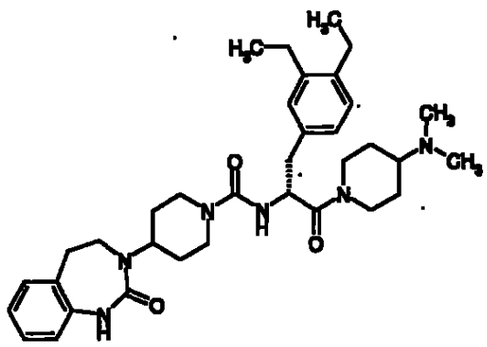
Ausbeute: 120 mg (18% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f: 0.35 (Kieselgel, MeOH/NH_3 100:3)

Beispiel 9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



9a) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester

6.7g (0.29 mol) Natrium wurden unter Argonatmosphäre in 300 mL EtOH eingetragen. Zu der entstehenden Lösung wurden 60.0 g (0.27 mol) Acetamidomalonsäure-ethylester zugegeben, 1.5 h nachgerührt und anschließend 62.0 g (0.27 mol) 4-Bromomethyl-1,2-diethyl-benzol langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, auf 1 L Wasser gegossen und 1 h bei RT kräftig gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, zweimal mit wenig Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 93.5 g (85 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 364

R_f: 0.72 (Kieselgel, DCM/ MeOH 19:1)

9b) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäuremonoethylester

Eine Lösung von 50 g (138 mmol) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester in 300 mL EtOH wurde mit 5.8 g (138.2 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat gelöst in 46 mL Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 19 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 100 mL Wasser versetzt und zweimal mit *tert*-Butylmethylether gewaschen. Die wässerige Phase wurde anschließend unter Kühlung durch Zugabe von 2 M HCl sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 37.2 g (81% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 336

R_f: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

9c) 2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester

126

Eine Mischung aus 35.2 g (104,9 mmol) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäuremonoethylester und 400 mL Toluol wurde 15 h am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen und die organische Phase mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 29.7 g (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 290

R_f: 0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

9d) (*R*)-2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Zu einer 37 °C warmen Lösung von 38.0 g (213.5 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat in 500 mL Wasser wurden 27 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37 °C unter Rühren 29.7 g (101.9 mmol) 2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester gelöst in 150 mL Aceton zugetropft. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4 bis pH 7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 4 h bei 37 °C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 13.8 g (47 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 292

R_f: 0.77 (Kieselgel, EtOAc)

ee-Wert: > 99 % [HPLC: Chiralpak AD, 10 µm, 4,6 x 250 mm; Fliessmittel: EtOH/ Hexan 15:85 + 0.1% Diethylamin]

9e) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung aus 13.8 g (47.4 mmol) (*R*)-2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester und 160 mL 6 M HCl wurde im Ölbad 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 10.6 g (87 % der Theorie)

127

ESI-MS: $(M+H)^+$ 222

9f) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester

44 mL (607 mmol) Thionylchlorid wurden unter Eiskühlung innerhalb von 1.5 h zu 600 mL Methanol zugetropft. Danach wurde unter Eiskühlung 40.2 g (156 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure zugegeben, und bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, zweimal mit *tert*-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 41.7 g (98 % der Theorie)

9g) (R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäuremethylester

Die Mischung aus 41.7 g (0.153 mol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester, 600 mL THF und 28 mL (0.161 mol) Ethyldiisopropylamin wurde unter Eisbadkühlung mit 25.4 g (0.157 mol) CDT und anschließend 38.0 g (0.155 mol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on versetzt und unter Rühren 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 300 mL 10% Zitronensäure-Lösung, dreimal mit je 100 mL Wasser und 200 mL gesättigter NaCl-Lösung ausgerührt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 74.4 g (96 % der Theorie)

9h) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

74.4 g (0.147 mol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäuremethylester gelöst in 600 mL THF wurde unter Eisbadkühlung mit 5.4 g (0.221 mol) Lithiumhydroxid Hydrat in 300 mL Wasser versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, 300 mL Wasser zugegeben und dreimal mit je 200 mL EtOAc ausgerührt. Die wässerige Phase wurde unter vermindertem Druck vom organischen Lösungsmittel befreit und unter Rühren und Eisbadkühlung mit 500 mL 2 M HCl versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 67.8 g (94% der Theorie)

128

9l) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Eine Mischung aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure, 280 mg (0.87 mmol) TBTU, 0.17 mL (0.97 mmol) Ethyldiisopropylamin und 45 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 130 mg (1.01 mmol) Dimethyl-piperidin-4-yl-amin und 5 mL DMF versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 30 mL EtOAc verdünnt, mit 30 mL einer 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert und die organische Phase getrocknet. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

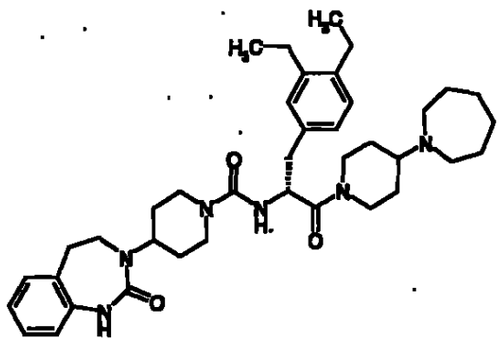
Ausbeute: 490 mg (41% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 603

R_f: 0.61 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 180 mg (0.99 mmol) 1-Piperidin-4-yl-azepan.

Ausbeute: 200 mg (38% der Theorie)

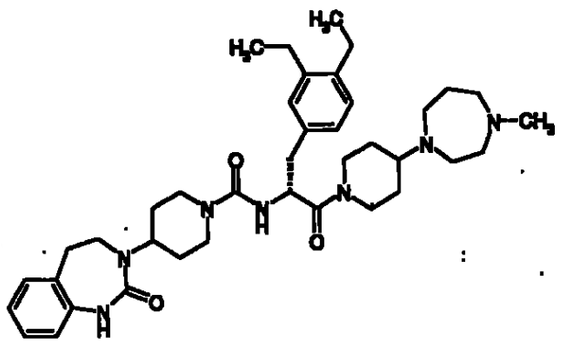
129

ESI-MS: $(M+H)^+$ 657

R_f: 0.66 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 200 mg (1.01 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-[1,4]diazepan.

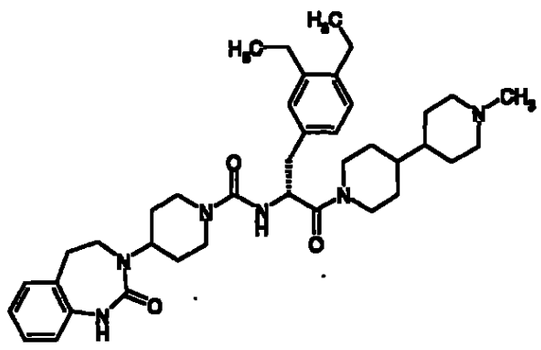
Ausbeute: 12 mg (2 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 672

R_f: 0.54 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 12

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 260 mg (1.02 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

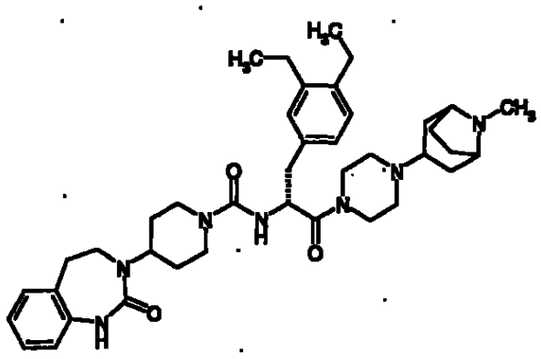
Ausbeute: 200 mg (38 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 657

R_f: 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 13

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-

131

propionsäure und 320 mg (1.00 mmol) 8-Methyl-3-piperazin-1-yl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan trihydrochlorid.

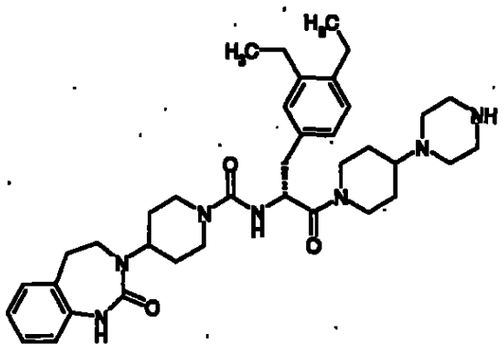
Ausbeute: 180 mg (29 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 684

R_f: 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 14

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid



Eine Mischung aus 500 mg (1,02 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure, 320 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.22 mL (0.97 mmol) Ethyldiisopropylamin und 45 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 310 mg (1.20 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin und 5 mL DMF versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 30 mL EtOAc verdünnt, mit 30 mL einer 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert und die organische Phase getrocknet. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Zwischenproduktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der verbliebene Rückstand (260 mg) in 20 mL MeOH gelöst und im Autoklaven in Gegenwart von 50 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter

132

vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

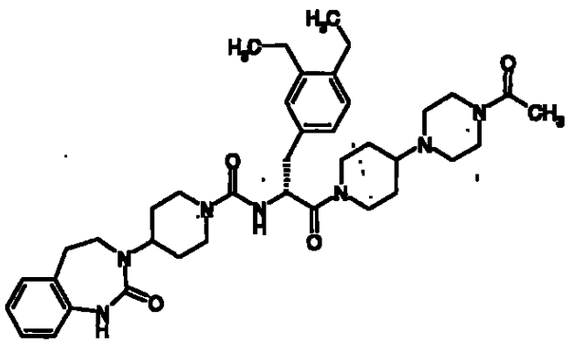
Ausbeute: 110 mg (17 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f: 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 230 mg (1.09 mmol) 1-(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethanon.

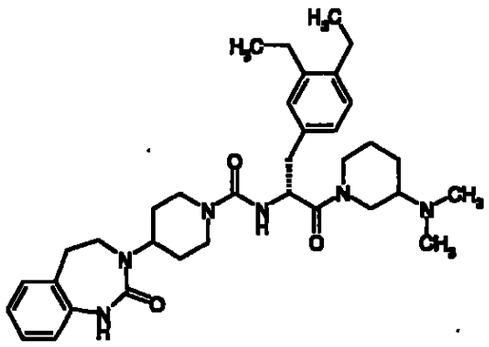
Ausbeute: 280 mg (50 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 686

R_f: 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 16

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 130 mg (1.01 mmol) Dimethyl-piperidin-3-yl-amin.

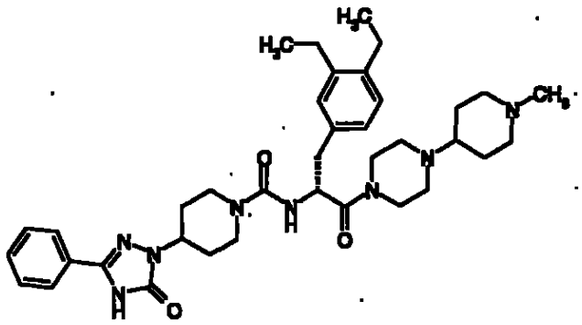
Ausbeute: 160 mg (33 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 603

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 17

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Eine Mischung aus 400 mg (1.04 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on, 205 mg (1.25 mmol) CDT, 0.2 mL (1.15 mmol) Ethyldiisopropylamin und 50 mL THF wurde 1 h unter Eisbadkühlung und 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 270 mg (1.11 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-

dihydro-[1,2,4]triazol-3-on versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 180 mg (27 % der Theorie)

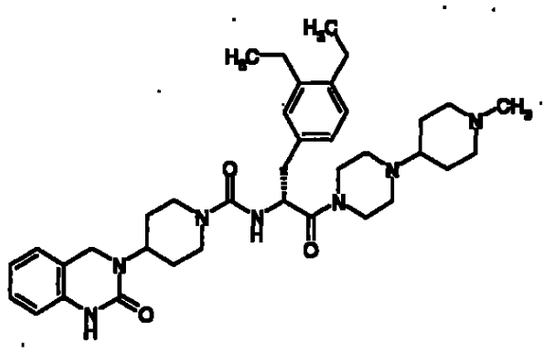
ESI-MS: $(M+H)^+$ 657

R_f: 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Entsprechend wurden erhalten:

Beispiel 18

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



Ausbeute: (50 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

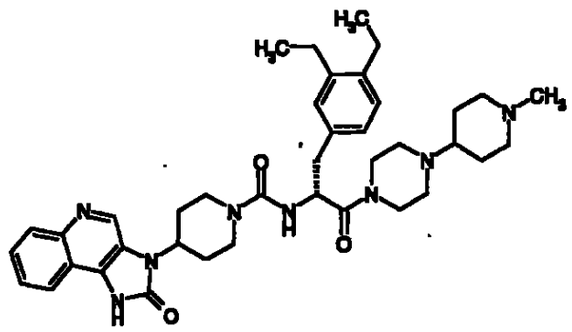
R_f: 0.29 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 19

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-

135

diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

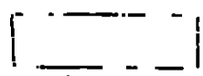


Ausbeute: (45 % der Theorie)

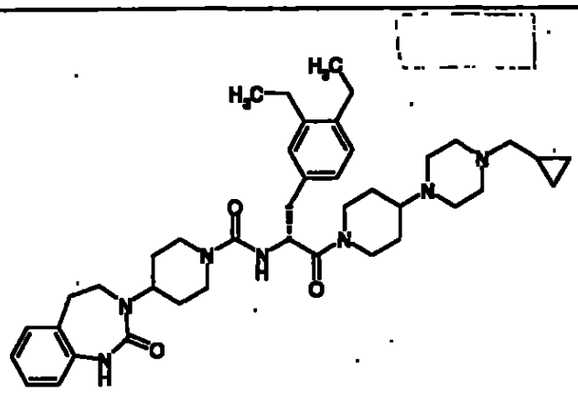
ESI-MS: $(M+H)^+$ 681

R_f: 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 20



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



20a) 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer gerührten Mischung aus 1.71 g (5.0 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester dihydrochlorid, 0.75 mL (10.0 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 30 mL EtOH und 20 mL MeOH wurde bei RT portionenweise 1.26 g (20.0 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

136

Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand in gesättigter $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt, unter vermindertem Druck eingeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.
Ausbeute: 1.36g (84 % der Theorie)
EI-MS: $(M)^+$ 323

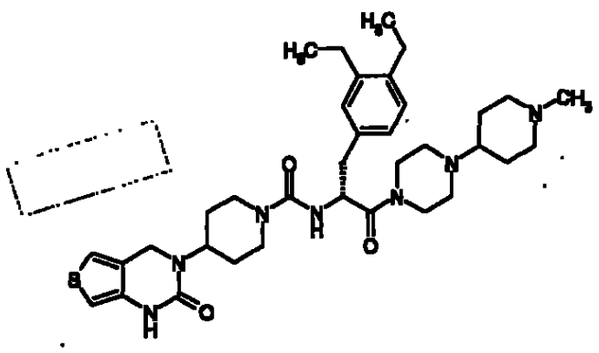
20b) 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin tris-trifluoracetat
Zu der Lösung von 1.36 g (4.20 mmol) 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 30 mL DCM wurde unter Eisbadkühlung 5.0 mL TFA getropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 1.86 g (76 % der Theorie)
EI-MS: $(M)^+$ 223

20c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid
Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 350 mg (0.62 mmol) 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin tris-trifluoracetat.
Ausbeute: 100 mg (18 % der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 698
R_f: 0.73 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 21

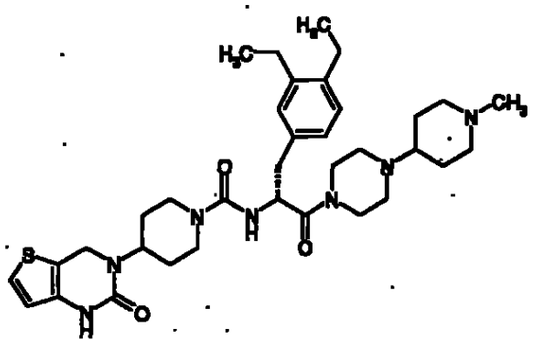
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

137



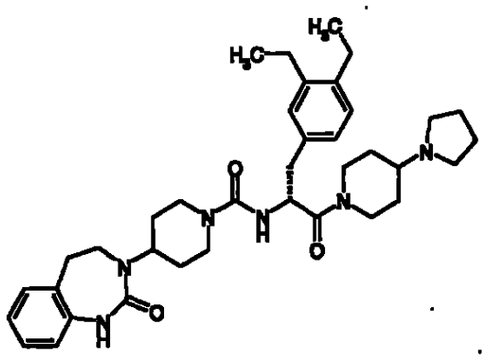
Beispiel 22

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Beispiel 23

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 160 mg (0.99 mmol) 4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin.

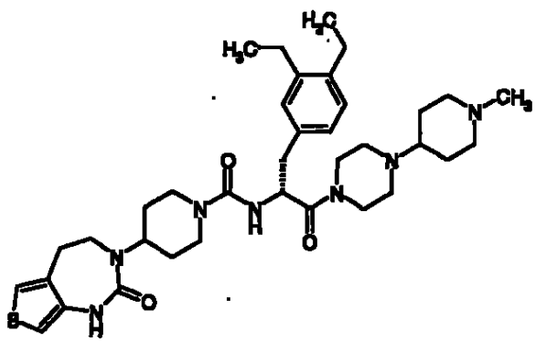
Ausbeute: 170 mg (33 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 629

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 24

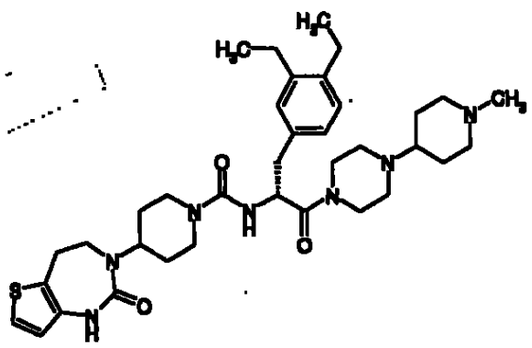
4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



Beispiel 25

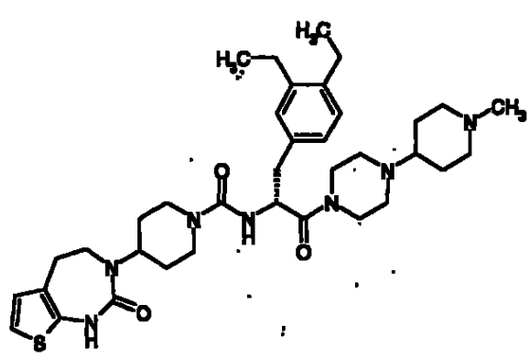
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-

amid



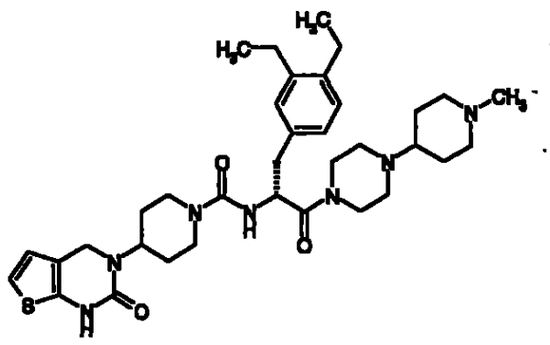
Beispiel 26

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



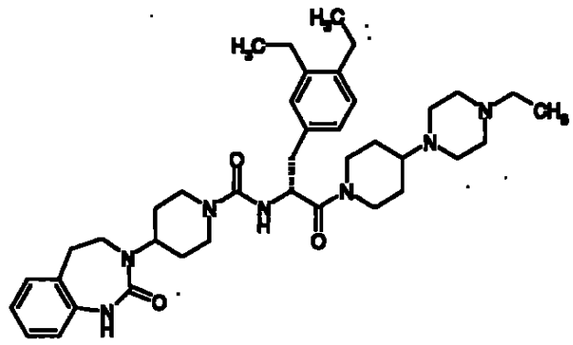
Beispiel 27

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Beispiel 28

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 550 mg (1.02 mmol) 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin-tris-trifluoracetat.

Ausbeute: 250 mg (46 % der Theorie)

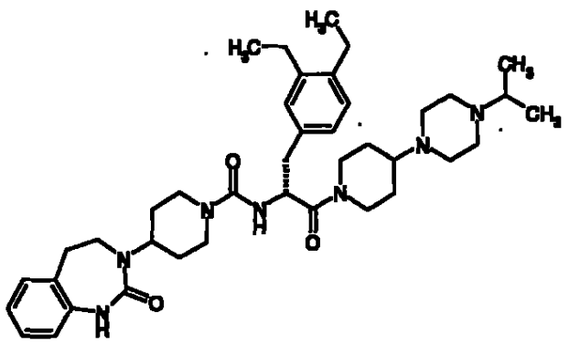
ESI-MS: $(M+H)^+$ 672

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 29

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-

diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 210 mg (0.99 mmol) 1-Isopropyl-4-piperidin-4-yl-piperazin.

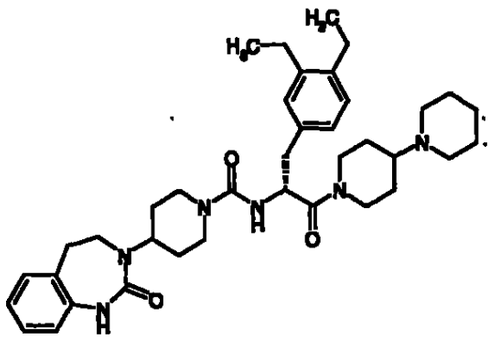
Ausbeute: 80 mg (14 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 686

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 30

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



142

Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 170 mg (1.01 mmol) [1,4']Bipiperidinyl.

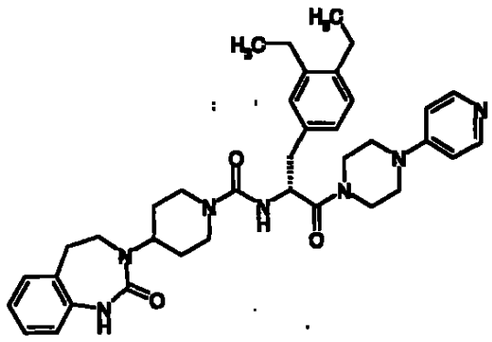
Ausbeute: 230 mg (44 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 31

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 170 mg (1.04 mmol) 1-Pyridin-4-yl-piperazin.

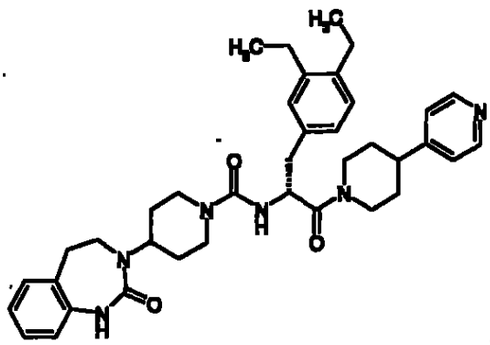
Ausbeute: 150 mg (29 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 638

R_f: 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 32

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 170 mg (1.04 mmol) 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[4,4']bipyridinyl.

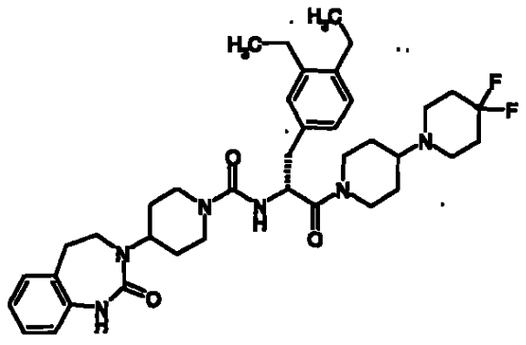
Ausbeute: 280 mg (54 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 637

R_f: 0.62 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 33

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



33a) 1'-Benzyl-4,4-difluor-[1,4']bipiperidinyl

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 6.8 g (25.0 mmol) 1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-on und 60 mL DCM unter Rühren bei RT mit einer Lösung aus 7.8 mL (42.4 mmol) [Bis-(2-methoxyethyl)-amino]-schwefeltrifluorid in 40 mL DCM und

anschließend mit 0.3 mL EtOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt weitere 15.6 mL [Bis-(2-methoxyethyl)-amino]-schwefeltrifluorid und 0.6 mL EtOH zugegeben und 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, erschöpfend mit DCM extrahiert, getrocknet und unter vermindertem Druck vom organischen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.8 g (38 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 295

R_f: 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

33b) 4,4-Difluor-[1,4']bipiperidinyl

Eine Lösung von 2.8 g (9.5 mmol) 1'-Benzyl-4,4-difluor-[1,4']bipiperidinyl in 300 mL MeOH wurde in Gegenwart von 1.2 g Pd/C (10%) bei 50 °C und 50 psi Wasserstoffdruck unter Zusatz einiger Tropfen 1 M HCl bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Man filterte vom Katalysator ab und engte das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.56 g (29 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 204

R_f: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

33c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 200 mg (0.98 mmol) 4,4-Difluor-[1,4']bipiperidinyl.

Ausbeute: 270 mg (49 % der Theorie)

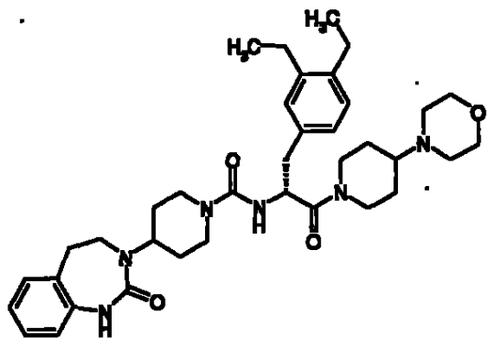
ESI-MS: $(M+H)^+$ 679

R_f: 0.65 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 34

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-

diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9l) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und 170 mg (1.00 mmol) 4-Piperidin-4-yl-morpholin.

Ausbeute: 330 mg (63 % der Theorie)

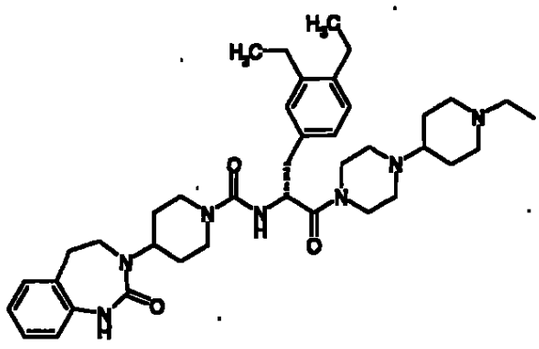
ESI-MS: $(M+H)^+$ 645

R_f: 0.62 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Entsprechend wurden erhalten:

Beispiel 35

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



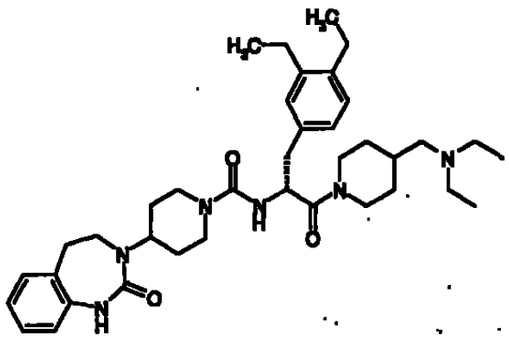
Ausbeute: 7 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 672

R_f: 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 36

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



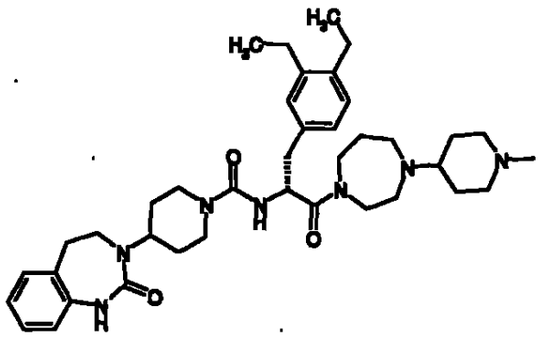
Ausbeute: 15 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 645

R_f: 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 37

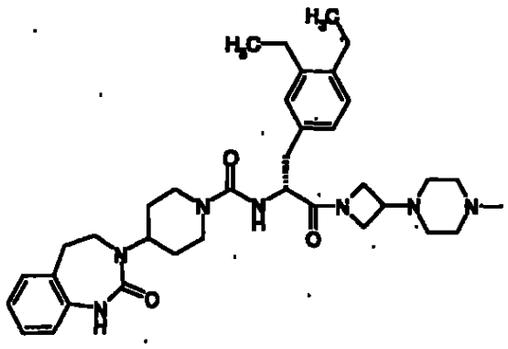
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Ausbeute: 59 % der Theorie
ESI-MS: $(M+H)^+$ 672
R_f: 0.45 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 38

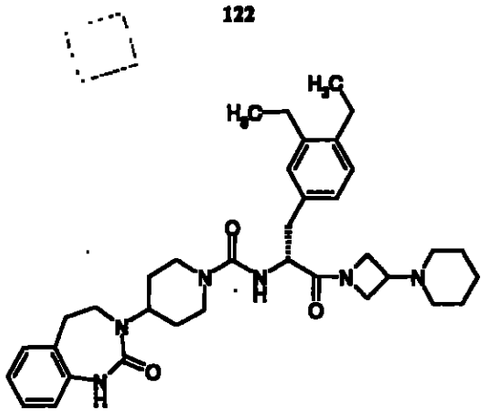
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Ausbeute: 33 % der Theorie
ESI-MS: $(M+H)^+$ 630
R_f: 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 39

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid



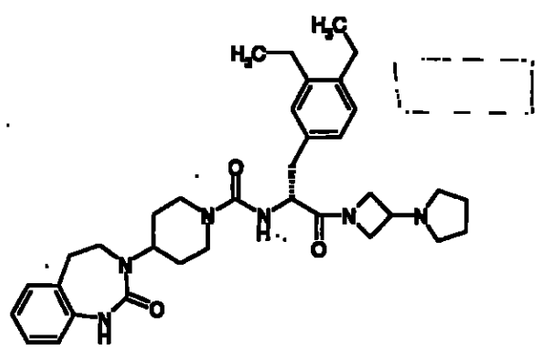
Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 630

R_f: 0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 40

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid



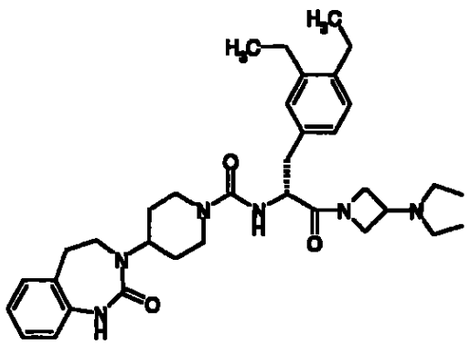
Ausbeute: 49 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 601

R_f: 0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 41

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



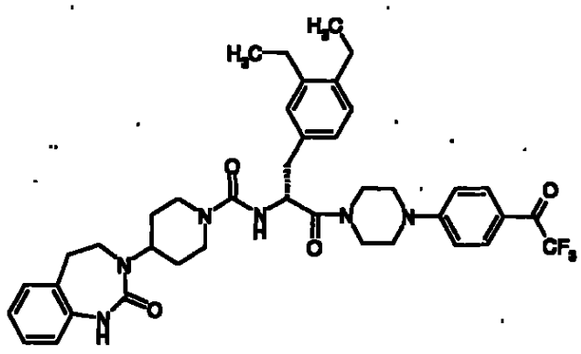
Ausbeute: 29 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 603

R_f: 0.79 ((Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 42

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure ((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-amid



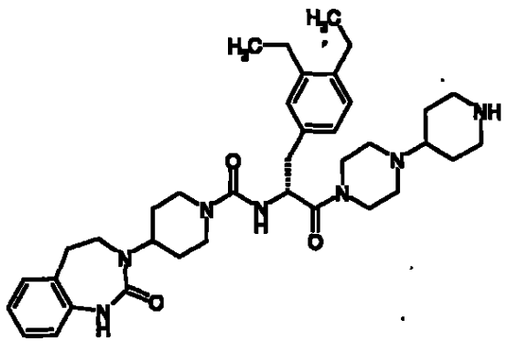
Ausbeute: 78 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 733

R_f: 0.20 (Kieselgel, EtOAc)

Beispiel 43

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 14) aus 500 mg (1.02 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 720 mg (1.20 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-tris-trifluoracetat

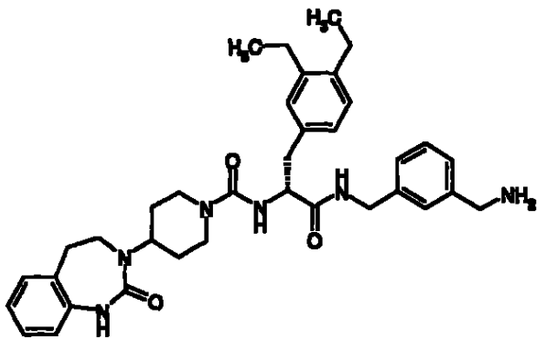
Ausbeute: 160 mg (25 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f: 0.36 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 44

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3-aminomethyl-benzylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid



151

Eine Mischung aus 500 mg (1.02 mmol) (R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure, 350 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.5 mL (2.8 mmol) Ethyldiisopropylamin und 45 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 290 mg (1.23 mmol) (3-Aminomethyl-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester und 5 mL DMF versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 30 mL EtOAc verdünnt und mit 30 mL 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Zwischenproduktfraktionen wurden eingeengt, der verbliebene Rückstand (600 mg) mit 20 mL DCM und 1.5 mL (19.6 mmol) TFA versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 60 mL 15% K_2CO_3-Lösung gegossen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 90 mg (15 % der Theorie)

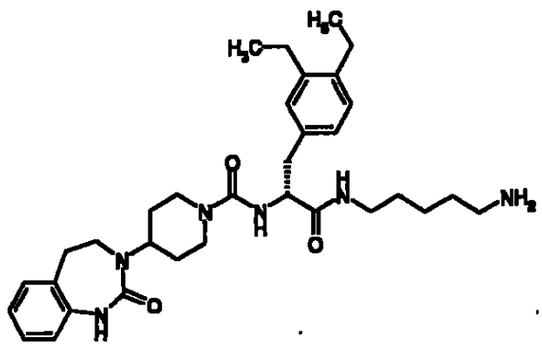
ESI-MS: $(M+H)^+$ 611

R_f: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2).

Analog wurde folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel 45

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(5-amino-pentylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid



Ausbeute: 48 % der Theorie

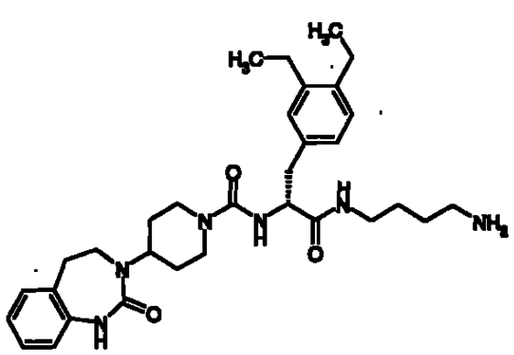
ESI-MS: $(M+H)^+$ 577

R_f: 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel 46

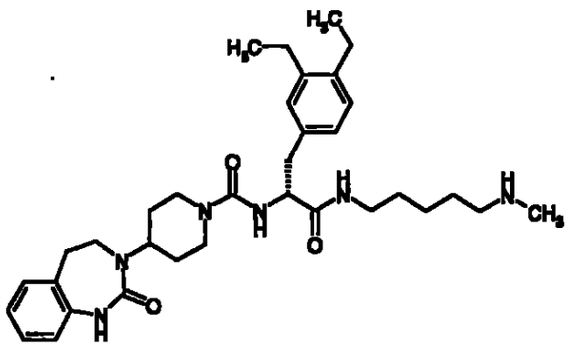
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- [(*R*)-1-(4-amino-butylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid



Beispiel 47

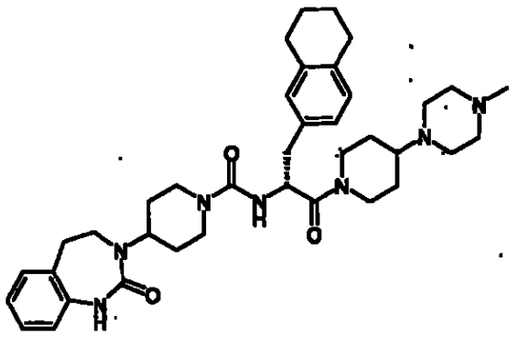
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- [(*R*)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(5-methylamino-pentylcarbamoyl)-ethyl]-amid

153



Beispiel 48

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



48a) 2-Acetylamino-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäure-monoethyl ester

Zu einer gerührten Lösung von 38.5 g (106.5 mmol) 2-Acetylamino-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäurediethylester in 250 mL EOH wurden 19 mL 6 M NaOH (114 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 250 mL Wasser aufgenommen. Unter Rühren und Eisbadkühlung wurden 120 mL 1 M HCl zugegeben, der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit je 100 mL Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 30.1 g (85 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 334
R_f: 0.08 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

48b) 2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester
Eine Mischung aus 29.2 g (87.6 mmol) 2-Acetylamino-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäure- monoethylester und 400 mL Toluol wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 1 M NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.
Ausbeute: 22.1 g (87 % der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 290
R_f: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48c) (*R*)-2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethyl-ester

Zu einer 37 °C warmen Lösung von 28.3 g (159 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat in 500 mL Wasser wurden 20 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37 °C unter Rühren 22.0 g (76.0 mmol) 2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester gelöst in 130 mL Aceton zugetropft. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4 bis pH 7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 3 h bei 37 °C und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.
Ausbeute: 10.3 g (47 % der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 290
R_f: 0.75 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)
ee-Wert: 99.8 % [HPLC (Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 250 mm; Fliessmittel: *n*-Hexan / EtOH 90:10)]

48d) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Eine Mischung aus 10.0 g (34.6 mmol) (*R*)-2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 120 mL 6 M HCl wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Diisopropylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8.4 g (95 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 220

R_f: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48e) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 3.7 g (14.5 mmol) (R)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure und 150 mL EtOH wurde unter Rühren mit 50 mL ethanolischer HCl versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h nachgerührt, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 3.3 g (92 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 248

R_f: 0.05 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48f) (*R*)-2-{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 20 mL THF, 1.65 g (6.7 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 1.25 g (7.6 mmol) CDT wurde 1 h im Eisbad und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde 1.70 g (6.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K_2CO_3-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.4 g (98 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 519

R_f: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48g) (*R*)-2-{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Eine Mischung aus 20 mL THF und 3.4 g (6.5 mmol) (*R*)-2-{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester wurde mit einer Lösung von 0.58 g (13.5 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 5 mL Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.9 g (90 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 491

R_f: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

Eine Mischung aus 500 mg (1.02 mmol) (*R*)-2-{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure, 350 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.19 mL (1.08 mmol) Ethyldiisopropylamin und 30 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, anschließend mit 195 mg (1.06 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 mL einer 15% K_2CO_3-Lösung gegossen und zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 430 mg (64 % der Theorie)

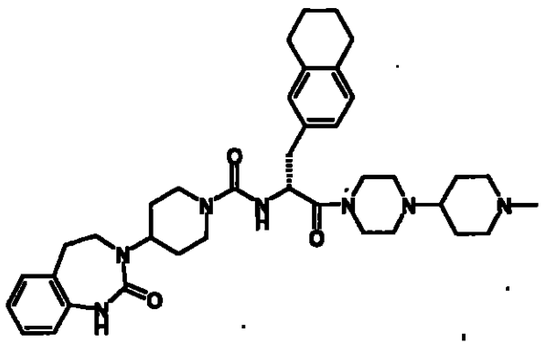
ESI-MS: $(M+H)^+$ 656

R_f: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Entsprechend wurden erhalten:

Beispiel 49

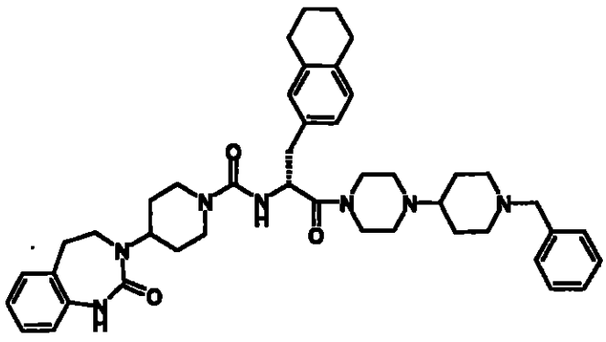
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



Ausbeute: 52 % der Theorie
ESI-MS: $(M+H)^+$ 656
R_f: 0.42 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 50

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



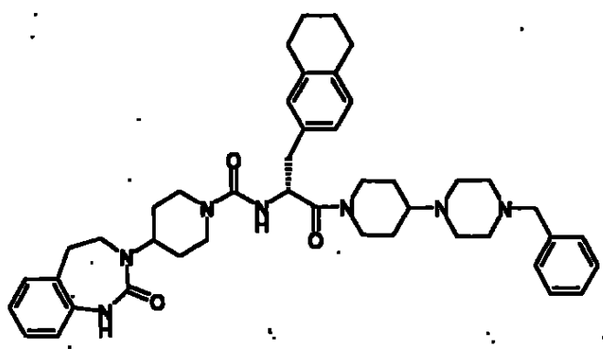
Ausbeute: 16 % der Theorie
ESI-MS: $(M+H)^+$ 732

158

R_f: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 51

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



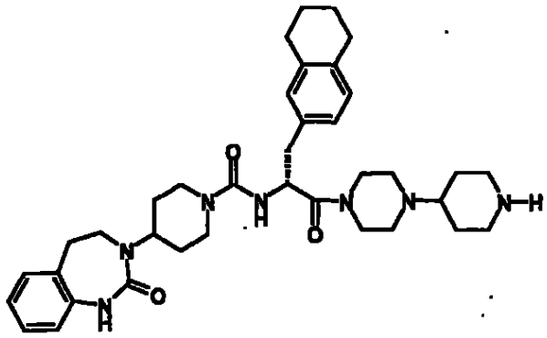
Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 732

R_f: 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 52

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



Eine Lösung von 100 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid (Beispiel 50) in 10 mL MeOH wurde in Gegenwart von 20 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt und getrocknet.

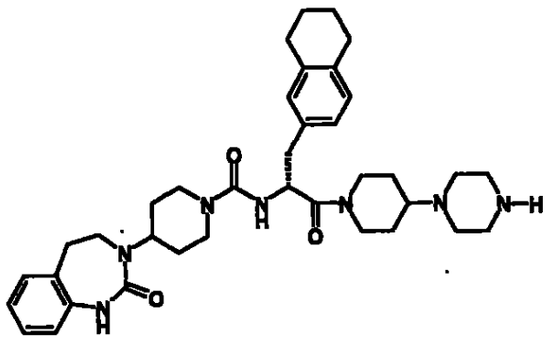
Ausbeute: 22 mg (25 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 642

Entsprechend wurde erhalten:

Beispiel 53

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



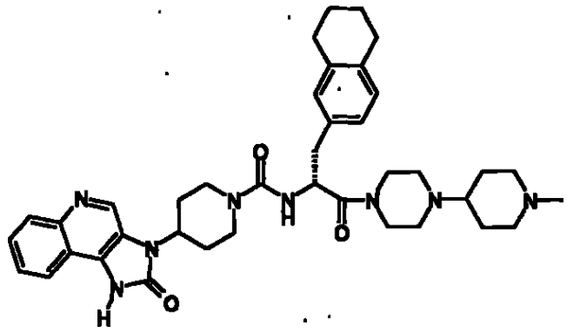
Ausbeute: 10 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 642

Beispiel 54

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

---



54a) (*R*)-2-[[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 15 mL THF, 0.825 g (3.3 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 0.63 g (3.8 mmol) CDT wurde 1 h im Eisbad und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde 0.95 g (3.5 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das

161

Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K_2CO_3-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.65 g (91 % der Theorie)

MS: (M-H) 540

R_f: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

54b) (*R*)-2-[[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Eine Mischung aus 15 mL THF und 1.65 g (3.0 mmol) (*R*)-2-[[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester wurde mit einer Lösung von 0.40 g (6.3 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 5 mL Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (70 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 514

R_f: 0.14 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

54c) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

Eine Mischung aus 500 mg (0.97 mmol) (R)-2-[[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure, 350 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.19 mL (1.08 mmol) Ethyldiisopropylamin und 30 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, anschließend mit 195 mg (1.06 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 mL einer 15% K_2CO_3-Lösung gegossen und zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 345 mg (52 % der Theorie)

162

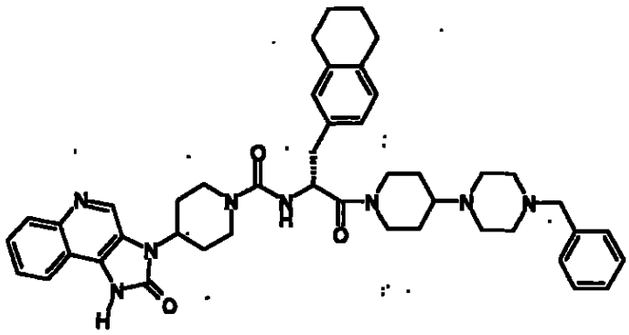
ESI-MS: $(M+H)^+$ 677

R_f: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Entsprechend wurde erhalten:

Beispiel 55

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

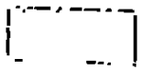


Ausbeute: 50 % der Theorie

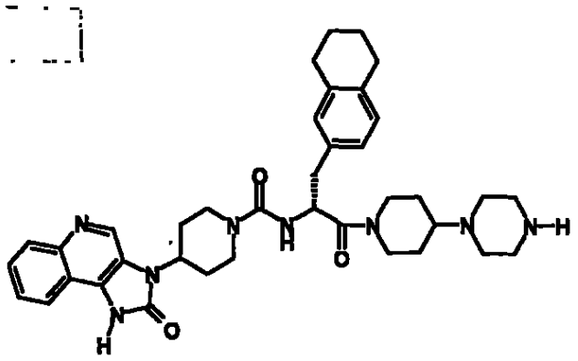
ESI-MS: $(M+H)^+$ 753

R_f: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 56



4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



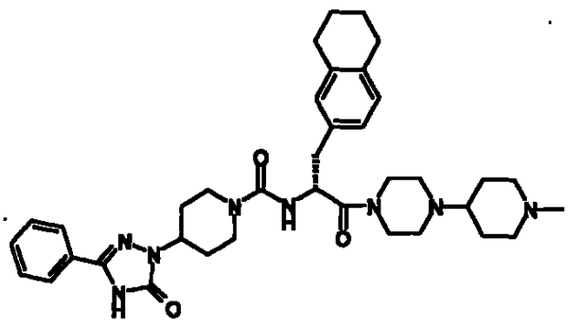
Eine Lösung von 300 mg (0.40 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid in 10 mL MeOH wurde in Gegenwart von 30 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 80 mg (30 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 665

<u>Beispiel 57</u>

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



164

57a) (*R*)-2-[[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 15 mL THF, 0.830 g (3.4 mmol) (R)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 0.63 g (3.8 mmol) CDT wurde 1 Stunde im Eisbad und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde 0.83 g (3.4 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K_2CO_3-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.50 g (88 % der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 516

R_f: 0.34 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

57b) (*R*)-2-[[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 54b) aus 1.50 g (2.9 mmol) (*R*)-2-[[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester.

Ausbeute: 0.80 g (56 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 490

R_f: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

57c) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 54c) aus 300 mg (0.61 mmol) (*R*)-2-[[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure und 120 mg (0.66 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin.

Ausbeute: 150 mg (37 % der Theorie)

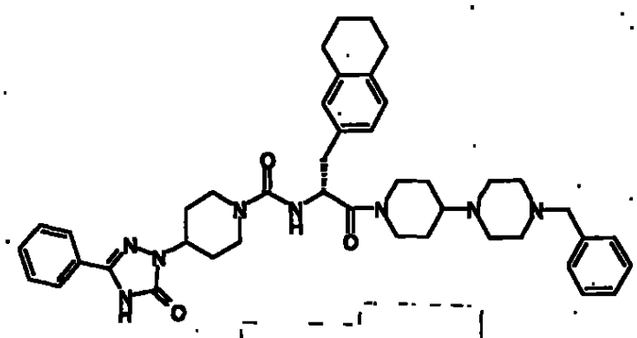
ESI-MS: $(M+H)^+$ 653

Rf: 0.41 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

<u>Entsprechend wurde erhalten:</u>

Beispiel 58

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



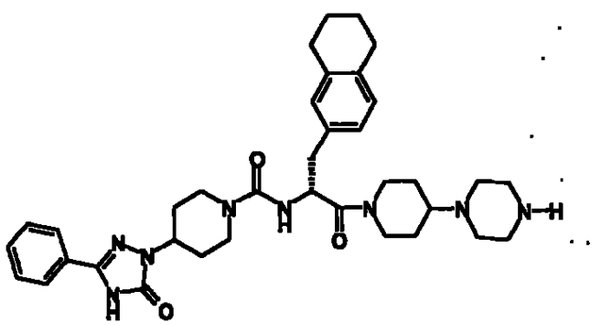
Ausbeute: 25 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 729

R_f: 0.54 ((Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 59

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



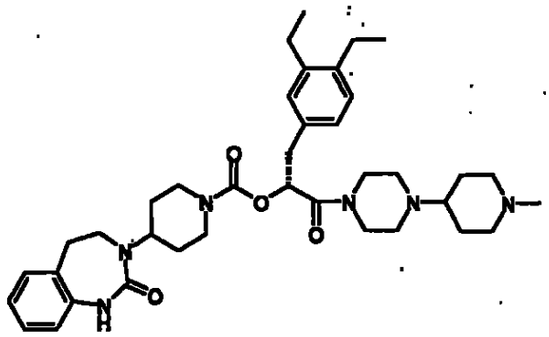
Eine Lösung von 80 mg (0.11 mmol) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid in 10 mL MeOH wurde in Gegenwart von 10 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 15 mg (22 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 641

Beispiel 60

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester



60a) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Zu einer eisgekühlten Mischung aus 2.0 g (7.8 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure in 60 mL 0.5 M H_2SO_4 wurde eine Lösung von 3.2 g (47 mmol) Natriumnitrit in 20 mL Wasser langsam unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Eiskühlung und 3 Tage bei RT gerührt, mit 60 mL Diethylether versetzt, kräftig gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 60 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde über

Kieselgel chromatographisch gereinigt und die Produktfraktionen unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 0.64 g (37 % der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 221

60b) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäurebenzylester

0.64 g (2.9 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure wurde in 10 mL MeOH und 1 mL Wasser gelöst und durch Zugabe von 20% Cs_2CO_3-Lösung auf einen pH-Wert von 7.0 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, der Rückstand in 10 mL DMF aufgenommen und die Lösung erneut unter vermindertem Druck eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 10 mL DMF aufgenommen und die eisgekühlte Lösung unter Argonatmosphäre mit 0.34 mL (2.9 mmol) Benzylbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Eisbadkühlung und zwei Tage bei RT gerührt, anschließend mit 10 mL Wasser versetzt und zweimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, eingeengt und über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.67 g (74 % der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 311

R_f: 0.40 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

60c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on und 2.6 mL (14.9 mmol) Ethyldiisopropylamin in 75 mL DCM wurden 6 g (12.1 mmol) Phosgen (20 Gewichtsprozent in Toluol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Man ließ auf RT erwärmen, engte i.vac. auf ca. 50 mL ein und filtrierte über Kieselgel ab, wusch dieses mit 200 mL DCM/EtOAc (1:1) und engte die vereinigten Filtrate erneut i.vac. ein. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt und i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 2.42 g (77% der Theorie)

R_f = 0.43 (Kieselgel, DCM/EtOAc 1:1)

60d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-benzyloxycarbonyl-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethylester

Zu einer eisgekühlten Mischung aus 600 mg (1.9 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäurebenzylester und 40 mL THF wurden 87 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid (55% in Mineralöl) zugegeben, 30 min bei RT gerührt, im Eisbad gekühlt und 660 mg (2.1 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid in 20 mL THF innerhalb von 10 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 30 min unter Eiskühlung und 1 h bei RT gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.36 g (32 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 584

R_f: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 2:1)

60e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-carboxy-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl ester

Eine Mischung aus 350 mg (0.60 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-benzyloxycarbonyl-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethylester und 30 mL MeOH wurde in Gegenwart von 50 mg Pd/C (5%) bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 0.30 g (100 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 494

Retentionszeit (HPLC): 8.97 min (Methode A)

60f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

Eine Mischung aus 150 mg (0.30 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl ester, 98 mg (0.30 mmol) TBTU, 0.2 mL (1.1 mmol) Ethyldiisopropylamin und 15 mL THF sowie 3 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 56 mg (0.30 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 mL einer halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der

Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

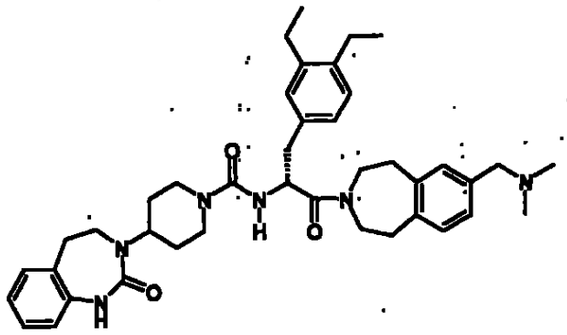
Ausbeute: 39 mg (20 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 659

R_f: 0.37 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

Beispiel 61

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



61a) 1-(7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-ethanon

Zu einer Lösung von 4.5 g (16.59 mmol) 3-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-carbaldehyd in 150 mL THF wurden 11.7 mL (23.4 mmol) einer 2 M Dimethylamin-Lösung in THF zugegeben und die Lösung mit 1 mL Eisessig auf pH 5 gebracht. Nach 30 min wurden 4.62 g (21.79 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, 30 min nachgerührt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 4.5 g (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 301$

R_f = 0.76 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

61b) Dimethyl-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-ylmethyl)-amin

Zu einer Lösung von 4.5 g (14.98 mmol) 1-(7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-ethanon in 50 mL MeOH wurden 50 mL Wasser und 8.5 g (61.51 mmol) K_2CO_3 gegeben und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DCM versetzt, von unlöslichen Bestandteilen filtriert und i.vac. eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellbraunen Öles.

Ausbeute: 2.9 g (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 205$

R_f = 0.39 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

61c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und Dimethyl-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-ylmethyl)-amin.

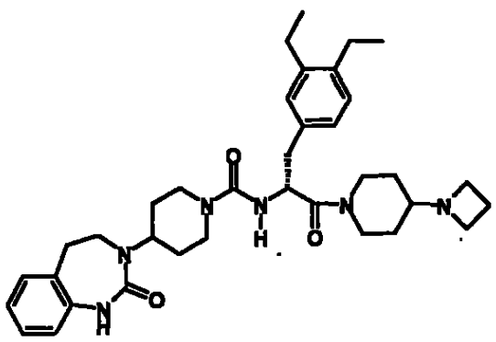
Ausbeute: 45 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 679

R_f: 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 62

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



62a) 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin

Zu der gerührten Mischung aus 3.0 mL (16.5 mmol) 1-Benzyl-4-piperidon, 1.0 g (17.5 mmol) Azetidin und 100 mL DCM wurden 1.0 mL (17.5 mmol) Eisessig zugegeben. Anschließend wurde unter Eisbadkühlung 6.0 g (39.5 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid portionenweise innerhalb einer Stunde zugegeben und weitere 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (84 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 231

R_f: 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

62b) 4-Azetidin-1-yl-piperidin

3.2 g (13.9 mmol) 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin gelöst in 50 mL MeOH wurden im Autoklaven in Gegenwart von 0.5 g Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 1.9 g (98 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 141

R_f: 0.19 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 75:25:5)

62c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

172

Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 4-Azetidin-1-yl-piperidin.

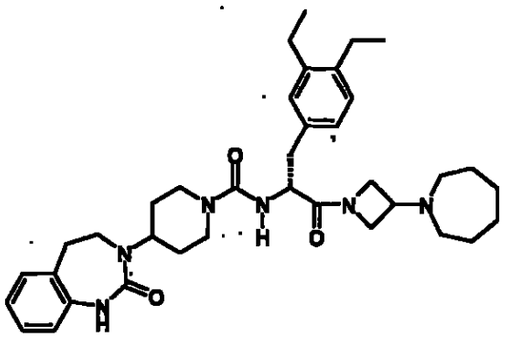
Ausbeute: 36 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 615

R_f: 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 63

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(3-azepan-1-yl-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Azetidin-3-yl-perhydro-azepin.

Ausbeute: 37 % der Theorie

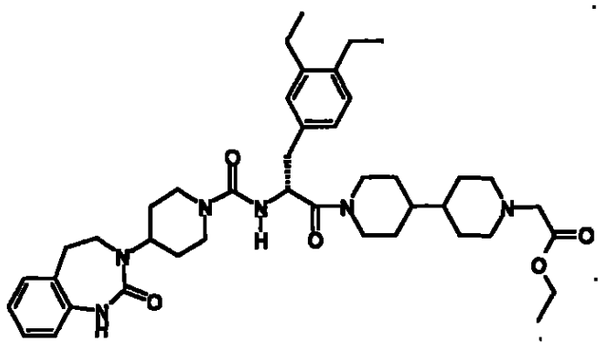
ESI-MS: $(M+H)^+$ 629

R_f: 0.66 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 64

[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester

173



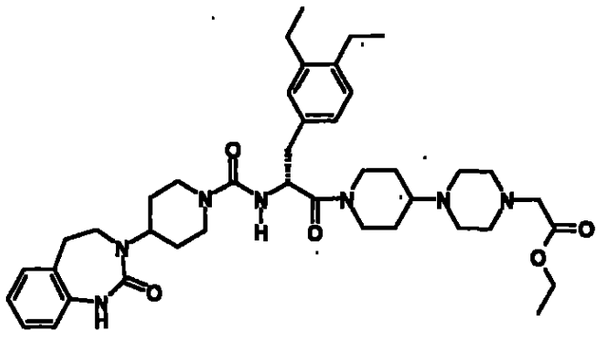
Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester

Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 729

Beispiel 65

{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester



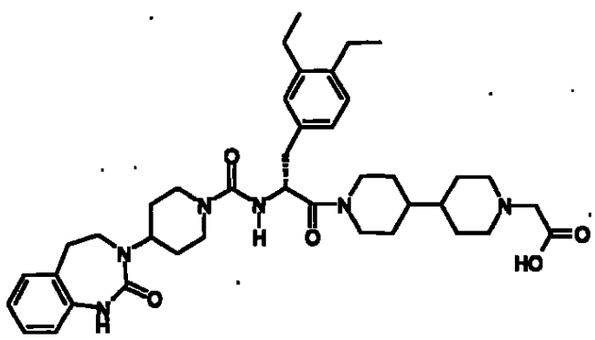
Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester

Ausbeute: 33 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 730

Beispiel 66

[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure



Eine Mischung aus 150 mg (0.21 mmol) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester, 20 mL THF und 2.5 mL 0.1 M NaOH wurde 12 h bei RT gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und durch Zugabe von 0.1 M HCl der pH der Reaktionsmischung exakt auf 7.0 eingestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

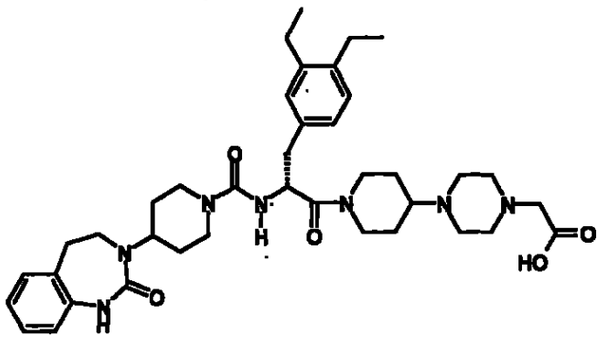
Ausbeute: 139 mg (90 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 701

Beispiel 67

{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure

175



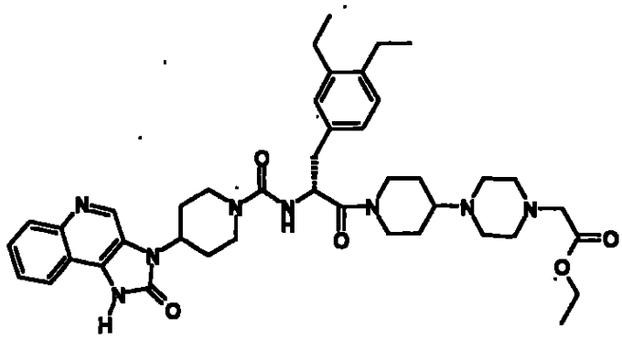
Herstellung analog Beispiel 66 aus {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

Ausbeute: 99 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 702

Beispiel 68

{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester



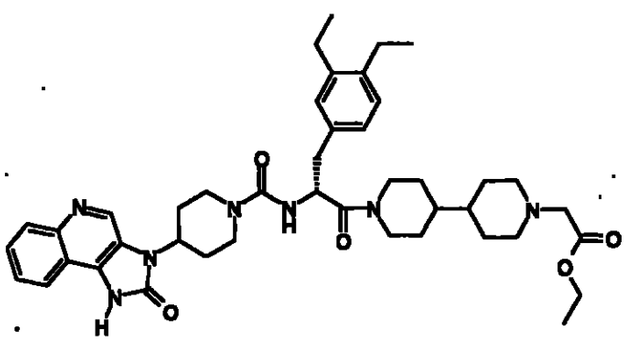
Herstellung analog Beispiel 1l) aus 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on und (4-[1-[(*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester

Ausbeute: 64 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 753

Beispiel 69

[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester



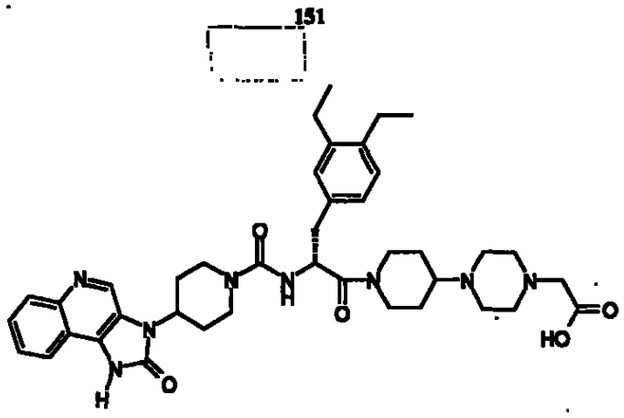
Herstellung analog Beispiel 1l) aus 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on und {1'-[(R)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionyl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäureethylester

Ausbeute: 49 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 752

Beispiel 70

{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure



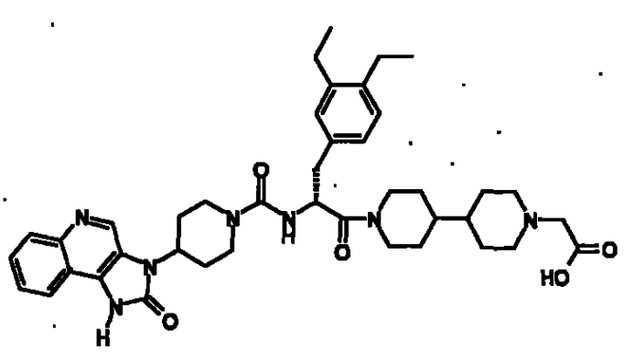
Herstellung analog Beispiel 66 aus {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 725

Beispiel 71

[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure



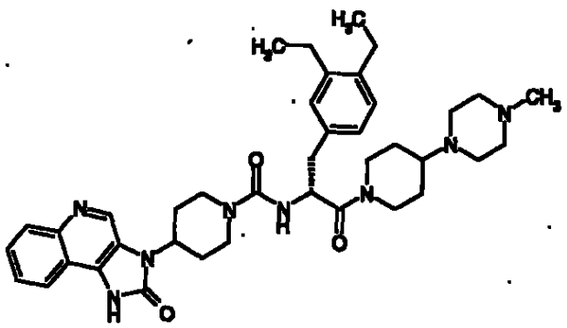
Herstellung analog Beispiel 66 aus [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester

Ausbeute: 69 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 724

Beispiel 72

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



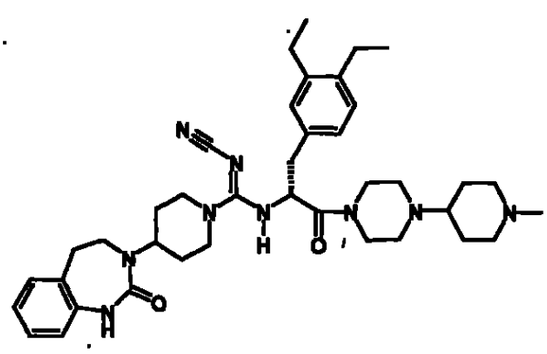
Herstellung analog Beispiel 17) aus (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on und 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on

Ausbeute: 25 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 681

Beispiel 73

N-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid



Eine Mischung aus 390 mg (1.01 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on, 270 mg (1.01 mmol) Diphenylcyanocarbonimidat und 50 mL DCM wurde 4 h bei RT gerührt und unachliessend unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 30 mL Acetonitril und 270 mg (1.10 *mmol*) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 14 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeengt, der Rückstand mit PE verrieben und abgesaugt.

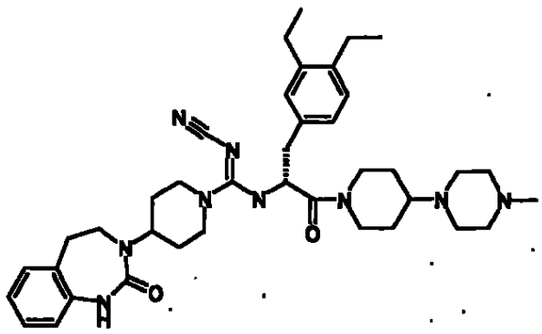
Ausbeute: 200 mg (29 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 682

R_f: 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 74

N-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid



Herstellung analog Beispiel 73 aus 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-2-on und (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

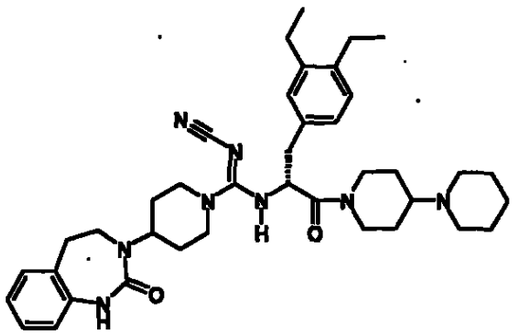
Ausbeute: 26 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 682

R_f: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 75

N-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-yliden]-cyanamid



Herstellung analog Beispiel 73 aus 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-2-on und (*R*)-2-Amino-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propan-1-on

Ausbeute: 15 % der Theorie

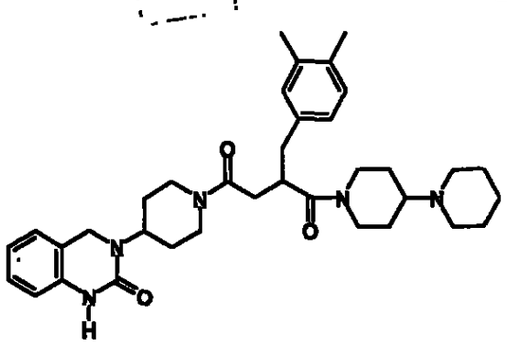
ESI-MS: $(M+H)^+$ 667

R_f: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 76

1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

155



76a) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester

Zu der Lösung aus 8.80 mL (34.0 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester in 140 mL THF wurde unter Eiskühlung 1.56 g (35.7 mmol) Natriumhydrid (55% in Mineralöl) portionenweise zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt. Anschließend wurde 6.5 g (32.6 mmol) 4-Bromomethyl-1,2-dimethyl-benzol gelöst in 70 mL THF langsam zu der eisgekühlten Mischung zugetröpft und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 20% Zitronensäure-Lösung versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 11.6 g (91 % der Theorie)

R_f: 0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc/Eisessig 8:2:0.5)

76b) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure

Eine Mischung aus 11.6 g (29.5 mmol) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester und 100 mL DCM wurde mit 20 mL TFA versetzt, das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 10.0 g (100 % der Theorie)

Rf: 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc/Eisessig 8:2:0.5)

76c) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Eine Mischung aus 10.0 g (29.7 mmol) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure, 10.5 g (32.7 mmol) TBTU, 4.2 g (30.5 mmol) HOBt, 5.8 mL (32.4 mmol) Ethyldiisopropylamin, 270 mL THF und 30 mL Wasser wurde 15 min bei RT gerührt und anschließend mit 7.6 g (32.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on

182

versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei RT gerührt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 150 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung verrührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 15.6 g (96 % der Theorie)

R_f: 0.77 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

76d) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Eine Lösung von 15.5 g (28.2 mmol) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester in 100 mL EtOH wurde mit 11.2 g (169.7 mmol) KOH gelöst in 150 mL Wasser versetzt und das Gemisch für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 11.2 g (169.7 mmol) KOH gelöst in 150 mL Wasser wurde nochmals 5 h unter Rückfluss erhitzt, dann mit 150 mL Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Der Filterkuchen wurde in 500 mL Wasser gelöst, zweimal mit je 100 mL EtOAc gewaschen und durch Zugabe von konz. HCl auf pH 4 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 6.7 g (53 % der Theorie)

R_f: 0.18 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

76e) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Eine Mischung aus 0.9 g (2.0 mmol) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 0.71 g (2.2 mmol) TBTU, 0.28 g (2.1 mmol) HOBt, 0.39 mL (2.2 mmol) Ethyldiisopropylamin, 45 mL THF und 5 mL Wasser wurde 10 min bei RT gerührt, mit 0.37 g (2.1 mmol) [1,4']Bipiperidinyl versetzt und weitere 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und dreimal mit DCM/MeOH (95:5) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

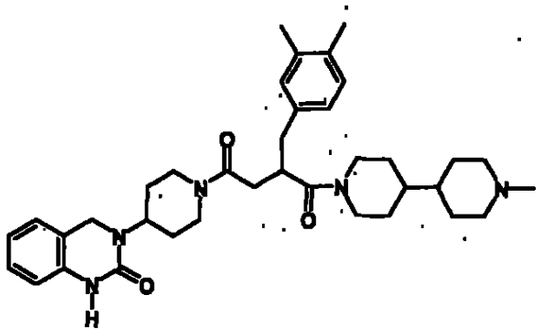
Ausbeute: 0.6 g (50 % der Theorie)

183

R_f: 0.52 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 77

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



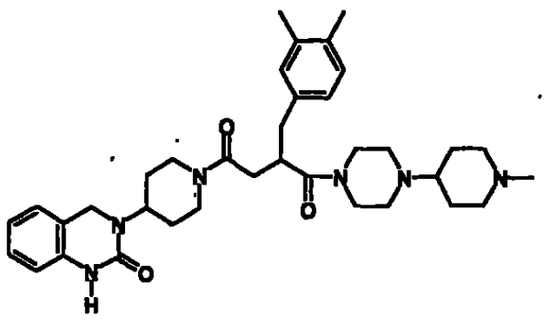
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f: 0.36 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 78

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



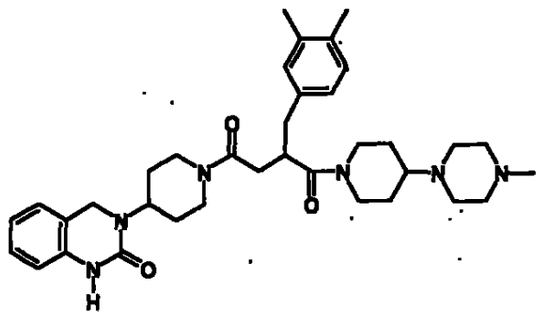
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin.

Ausbeute: 27 % der Theorie

R_f: 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 79

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



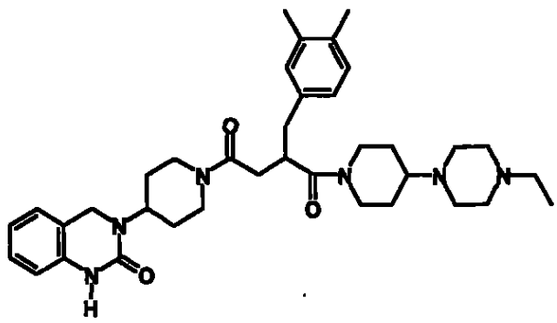
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f: 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 80

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



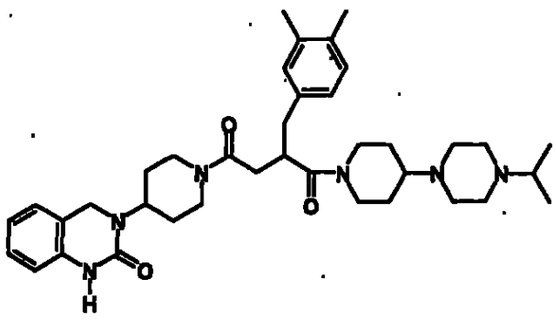
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 29 % der Theorie

R_f: 0.61 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 81

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



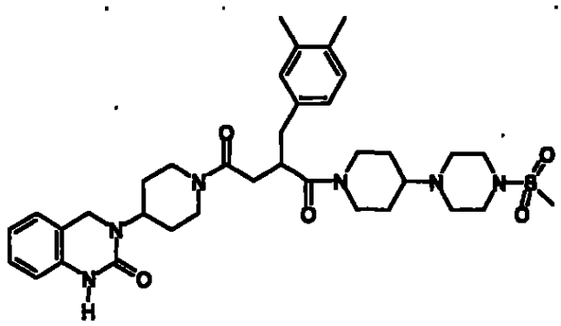
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Isopropyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 18 % der Theorie

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 82

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



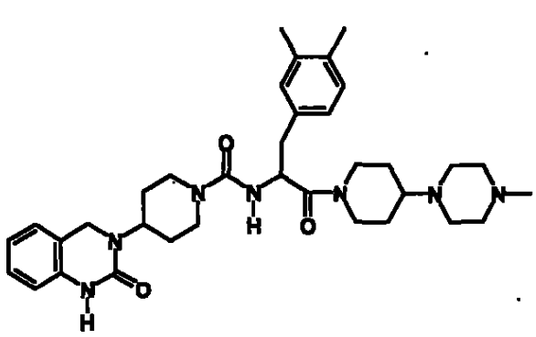
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methansulfonyl-4-piperidin-4-yl-piperazin.

Ausbeute: 45 % der Theorie

R_f: 0.65 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 83

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



83a) 2-Amino-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 18.6 g (93.5 mmol) 4-Bromomethyl-1,2-dimethyl-benzol, 25.0 g (93.5 mmol) (Benzhydryliden-amino)-essigsäureethylester, 3.29 g (10.0 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 41.3 g (250 mmol) K_2CO_3 x 1.5 H_2O und 600 mL Acetonitril wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 500 mL Diethylether aufgenommen und unter kräftigem Rühren mit 250 mL halbkonz. HCl versetzt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert und durch Zugabe von festem $NaHCO_3$ neutralisiert. Die wässerige Phase wurde dreimal mit je 200 mL EtOAc ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 11.3 g (55 % der Theorie)

R_f: 0.62 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

83b) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester

Zu der im Eisbad gekühlten Lösung aus 11.0 g (49.7 mmol) 2-Amino-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-propionsäureethylester in 250 mL THF wurden 10.0 g (57.9 mmol) CDT zugegeben, 1 h unter Eisbadkühlung und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 12.7 g (54.7 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on zugegeben, das Reaktionsgemisch 2.5 h unter Rückfluss erhitzt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und EtOAc verteilt und die wässrige Phase noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt.

Ausbeute: 17.5 g (74 % der Theorie)

R_f: 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

83c) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure

17.5 g (36.6 mmol) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester gelöst in 100 mL MeOH wurde mit 200 mL 1 M NaOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat dreimal mit *tert*-Butylmethylether gewaschen und mit 200 mL 1

M HCl versetzt. Die Wasserphase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether ausgerührt und im Umluftrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 6.0 g (36 % der Theorie)

83d) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Zu der Mischung aus 1.15 g (2.55 mol) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 100 mL THF wurde 0.90 g (2.80 mmol) TBTU, 0.35 g (2.55 mol) HOBt, 0.49 mL (2.80 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben und das Gemisch 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde 20 mL DMF zugegeben, 15 min gerührt und mit 0.49 g (2.65 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand mit 70 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt. Die wässerige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verminidertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt, die Produktfraktionen unter vermindertem Druck eingeengt, mit Diethylether verrieben und abgesaugt.

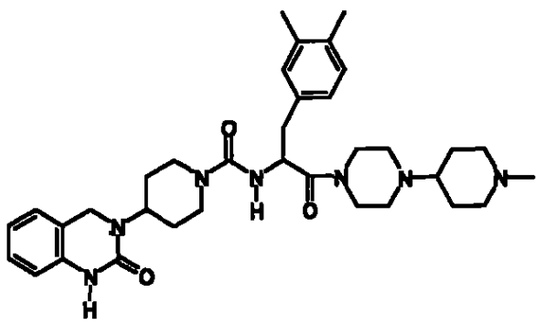
Ausbeute: 0.45 g (29 % der Theorie)

EI-MS $(M)^+$ 615

R_f: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 84

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Herstellung analog Beispiel 83d) aus 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

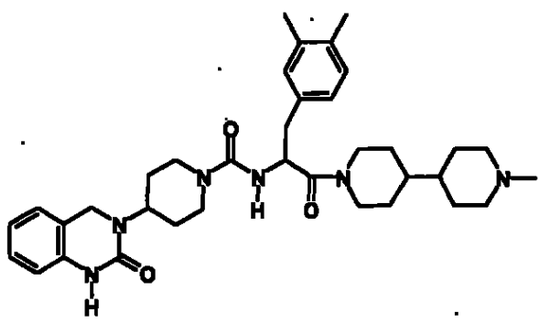
Ausbeute: 19 % der Theorie

EI-MS $(M)^+$ 615

R_f: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 85

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 83d) aus 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

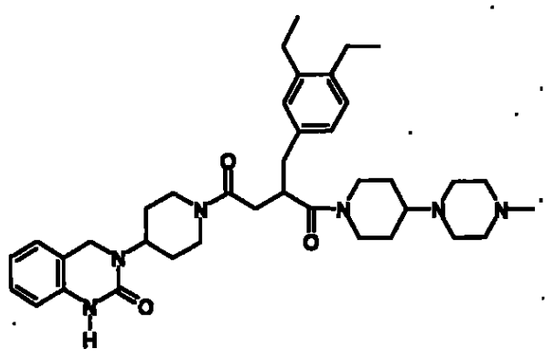
Ausbeute: 35 % der Theorie

EI-MS $(M)^+$ 614

R_f: 0.42 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 86

2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



86a) 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester

Hergestellt analog Beispiel 76a) aus 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester und 4-Bromomethyl-1,2-diethyl-benzol.

Ausbeute: 97 % der Theorie

R_f: 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

86b) 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76b) aus -(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester.

Ausbeute: 100 % der Theorie

86c) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Hergestellt analog Beispiel 76c) aus 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure und 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on.

Ausbeute: 50 % der Theorie

R_f: 0.6 (Kieselgel, EtOAc)

86d) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76d) aus -(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Ausbeute: 67% der Theorie

R_f: 0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc/Eisessig 7:3:0.3)

86e) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 16 % der Theorie

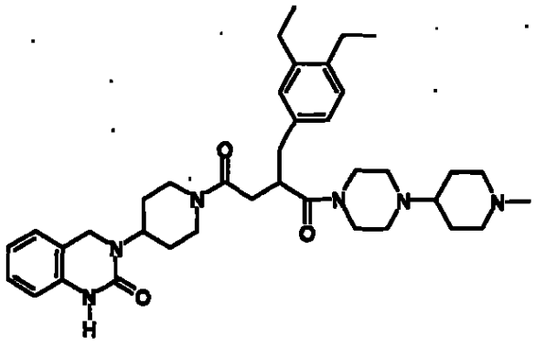
ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f: 0.3 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 87 :

2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin.

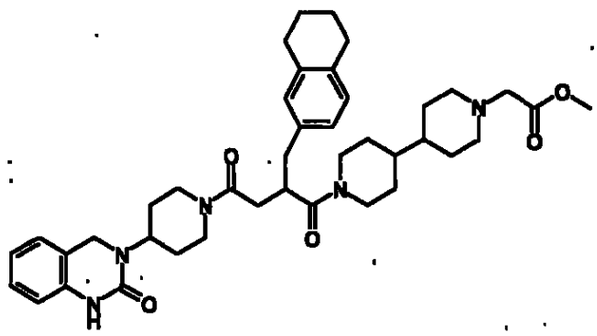
Ausbeute: 18 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f: 0.15 (Kieselgel, MeOH/NH_3 10:0.3)

Beispiel 88

{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester



88a) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure-*tert*-butylester

Hergestellt analog Beispiel 76a) aus 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butyl-ester und 6-Bromomethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin.

Ausbeute: 66% der Theorie

88b) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76b) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure-*tert*-butylester

Ausbeute: 100 % der Theorie

88c) 2-[2-Oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäurediethylester

Hergestellt analog Beispiel 76c) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure und 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on.
Ausbeute: 71% der Theorie

88d) 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure

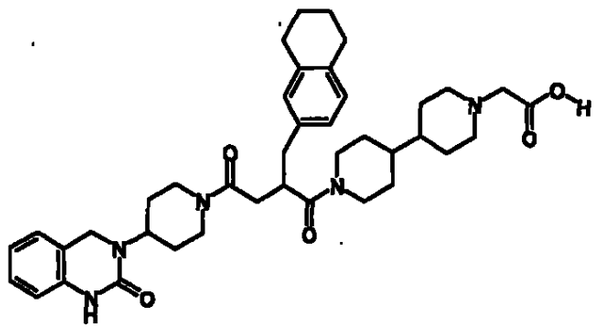
Hergestellt analog Beispiel 76d) aus 2-[2-Oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäurediethylester.
Ausbeute: 95% der Theorie

88e) {1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure und [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäuremethylester.
Ausbeute: 6 % der Theorie
EI-MS: $(M)^+$ 697

Beispiel 89

{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäure



194

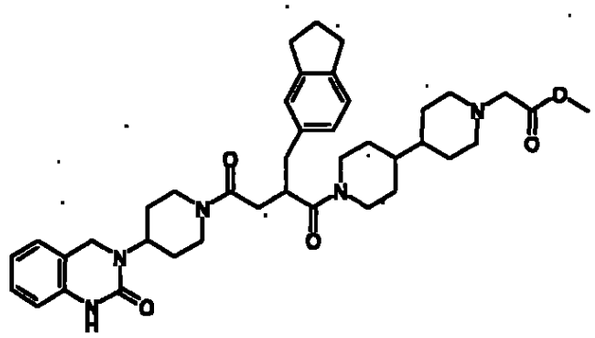
Herstellung analog Beispiel 66) aus (1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

Ausbeute: 17 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 684

Beispiel 90

(1'-[2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester



90a) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure-*tert*-butylester

Hergestellt analog Beispiel 76a) aus 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butyl ester und 5-Brommethyl-indan.

Ausbeute: 100 % der Theorie

90b) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76b) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure-*tert*-butylester

Ausbeute: 100 % der Theorie

90c) 2-Indan-5-ylmethyl-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Hergestellt analog Beispiel 76c) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure und 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on.

195

Ausbeute: 61% der Theorie

90d) . 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76d) aus 2-Indan-5-ylmethyl-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Ausbeute: 100 % der Theorie

90e) (1'-[2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

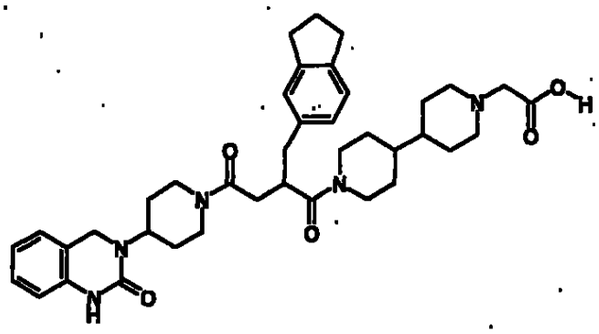
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus und 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäuremethylester.

Ausbeute: 5 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 684

Beispiel 91

((1'-[2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure



Herstellung analog Beispiel 66) aus (1'-[2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

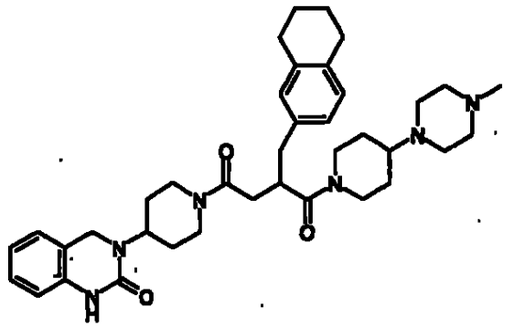
Ausbeute: 10 % der Theorie

196

ESI-MS: $(M+H)^+$ 670

Beispiel 92

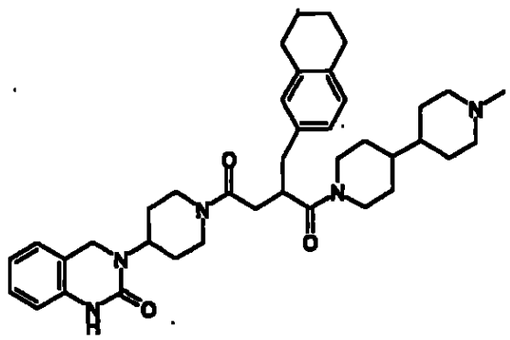
1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion



Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure
und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin.
Ausbeute: 46 % der Theorie
Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

Beispiel 93

1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion



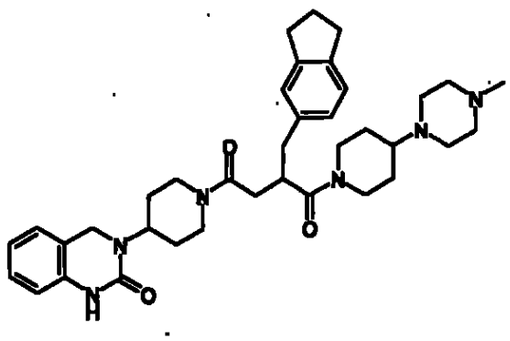
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

Ausbeute: 44 % der Theorie

Retentionszeit (HPLC): 6.5 min (Methode A)

Beispiel 84

2-Indan-5-ylmethyl-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



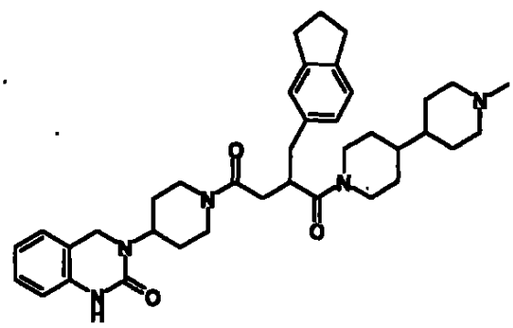
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus und 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 51 % der Theorie

Retentionszeit (HPLC): 5.7 min (Methode A)

Beispiel 95

2-Indan-5-ylmethyl-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

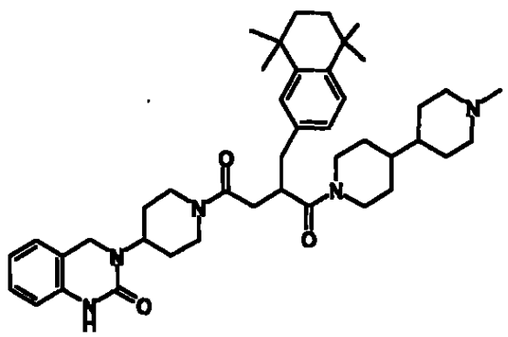


Hergestellt analog Beispiel 76e) aus und 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.
Ausbeute: 51 % der Theorie
Retentionszeit (HPLC): 6.2 min (Methode A)

Mit den beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel 96

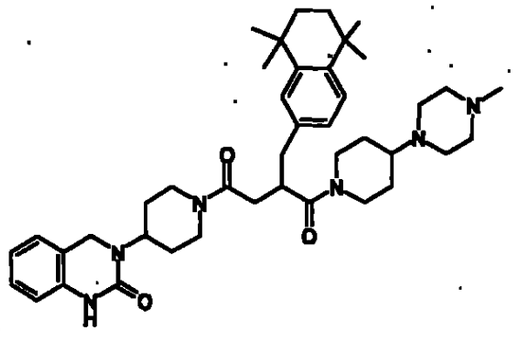
1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion



Beispiel 97

1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

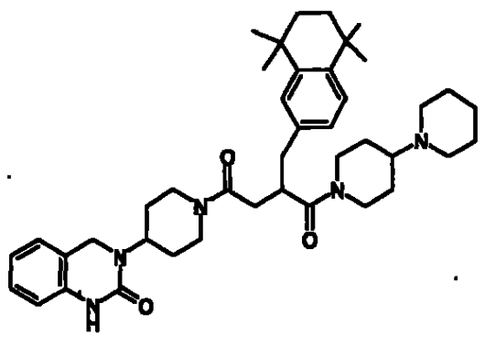
---



Beispiel 98

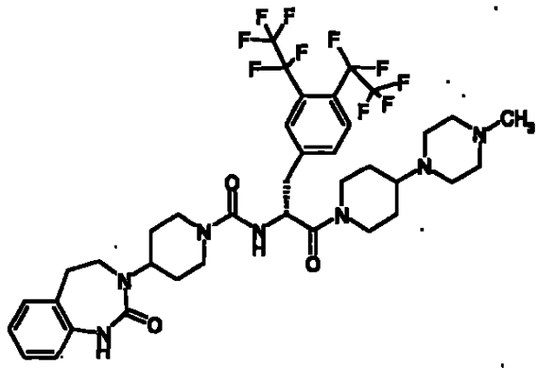
1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

---



Beispiel 99

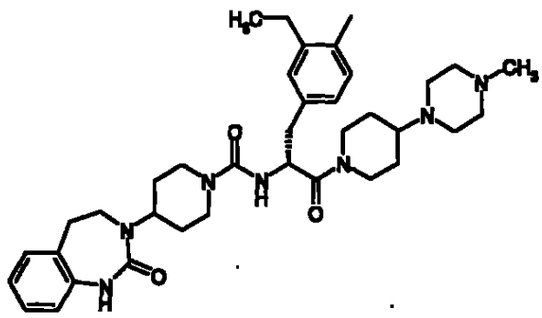
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-bis-pentafluorethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Beispiel 100

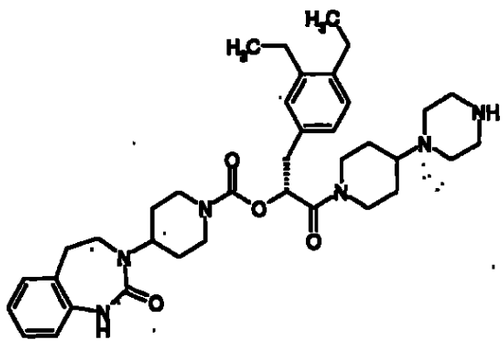
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3-ethyl-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

201



Beispiel 101

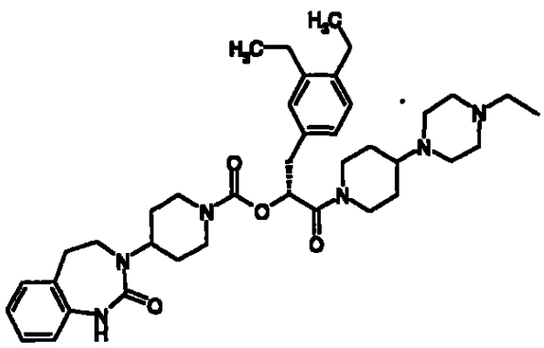
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester



Beispiel 102

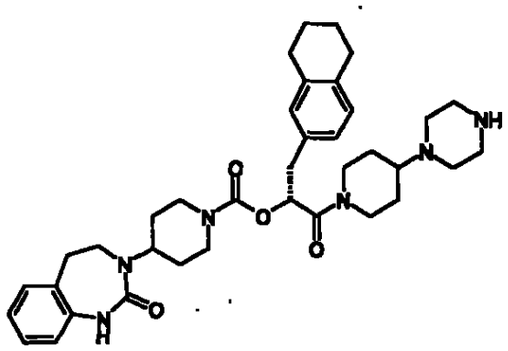
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

202



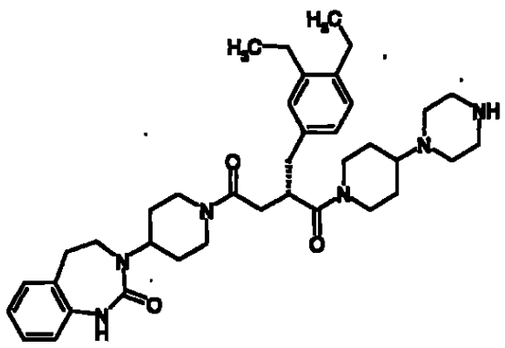
Beispiel 103

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethylester



Beispiel 104

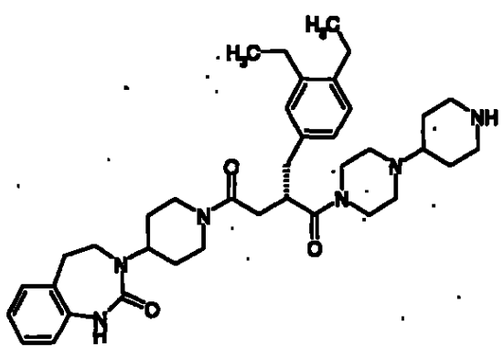
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion



Beispiel 105

(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion

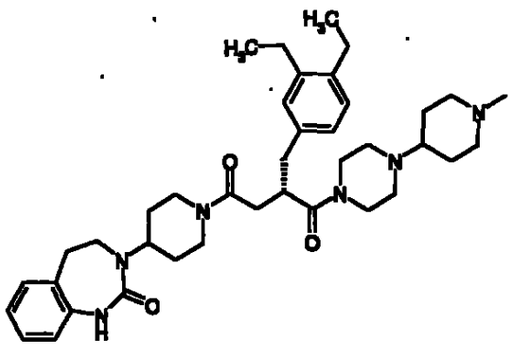
---



Beispiel 106

(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

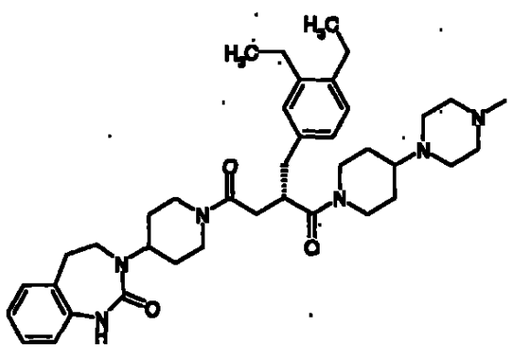
---



Beispiel 107

(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---

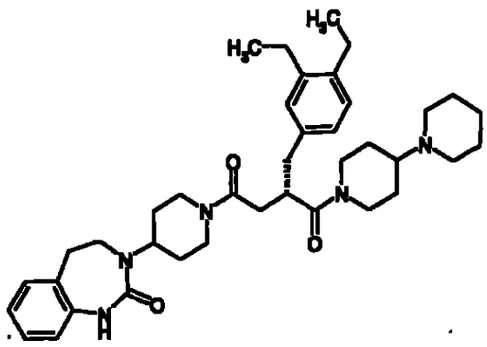


Beispiel 108

(*S*)-1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

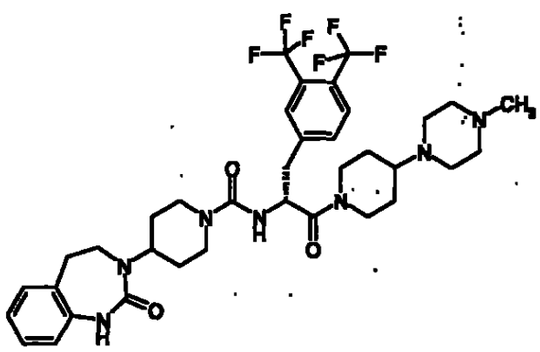
---

205



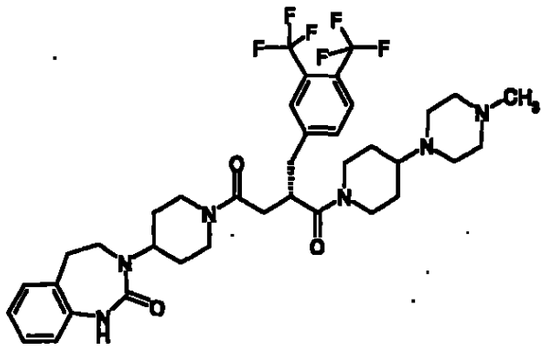
Beispiel 109

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



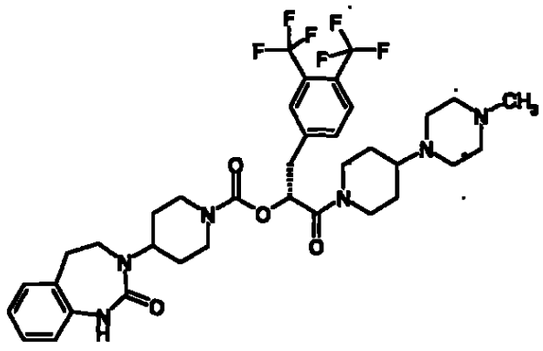
Beispiel 110

(*S*)-2-(3,4-Bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 111

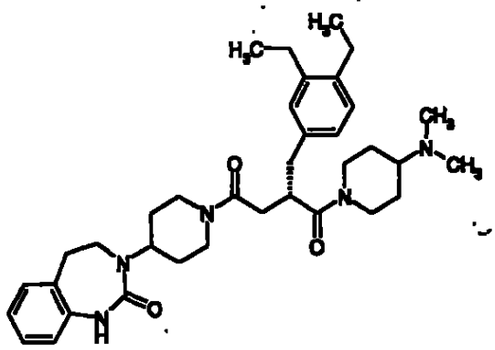
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



Beispiel 112

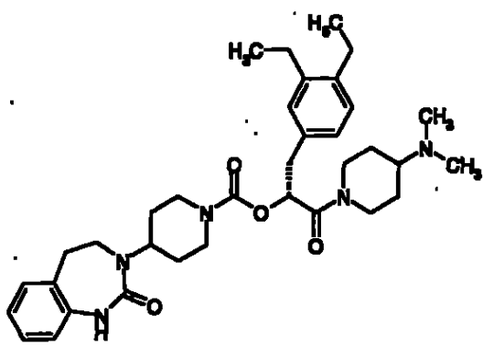
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

207



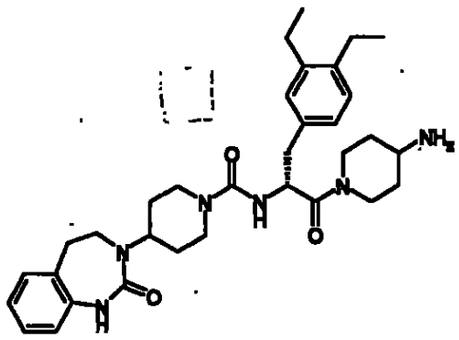
Beispiel 113

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester



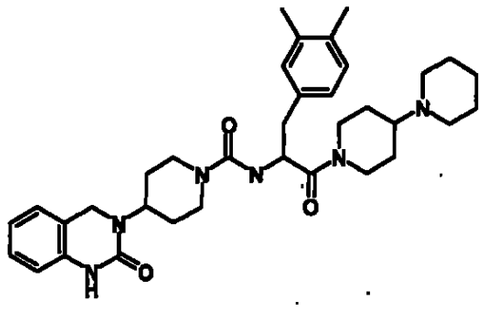
Beispiel 114

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



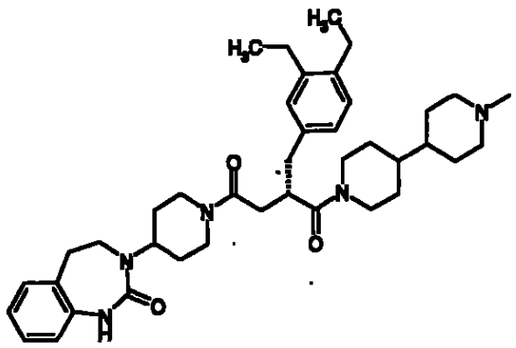
Beispiel 115

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Beispiel 116

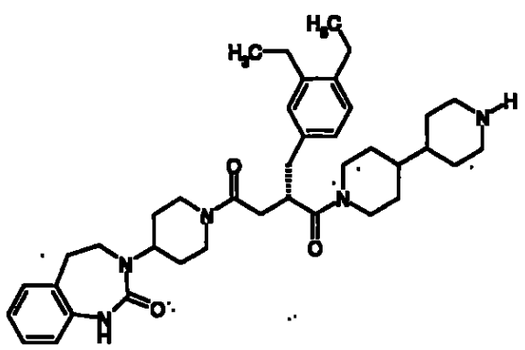
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 117

(*S*)-1-4,4'-Bipiperidinyl-1-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

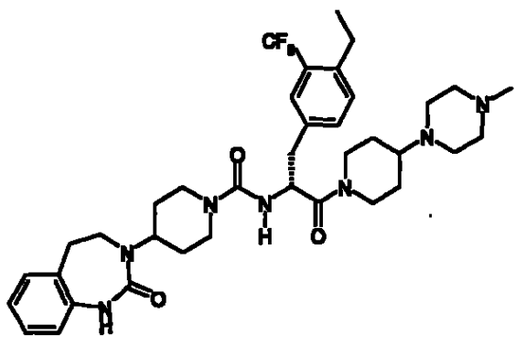
---



Beispiel 118

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

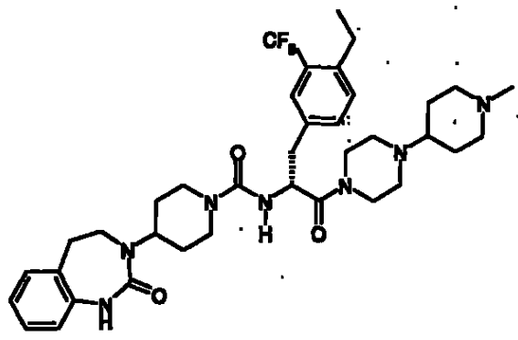
---



Beispiel 119

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

---

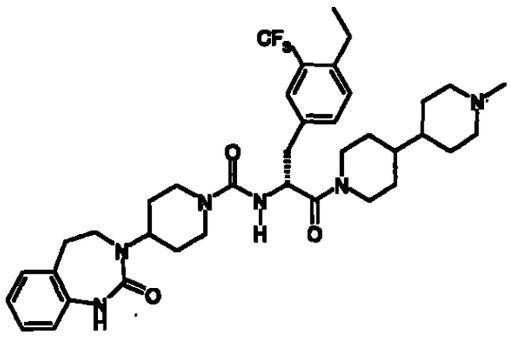


Beispiel 120

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

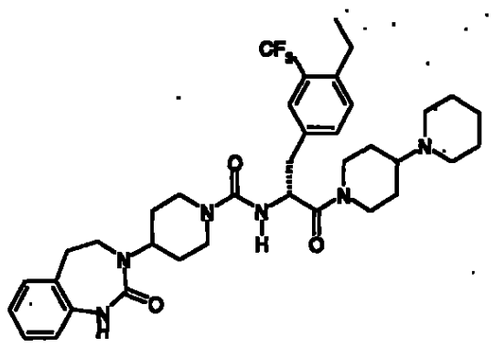
---

211



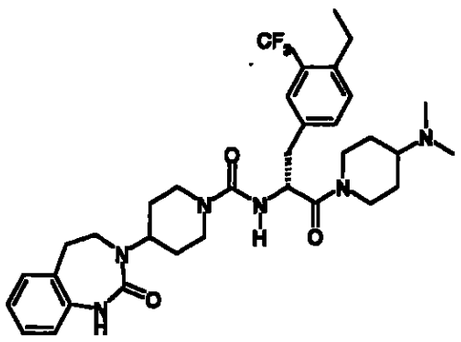
Beispiel 121

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Beispiel 122

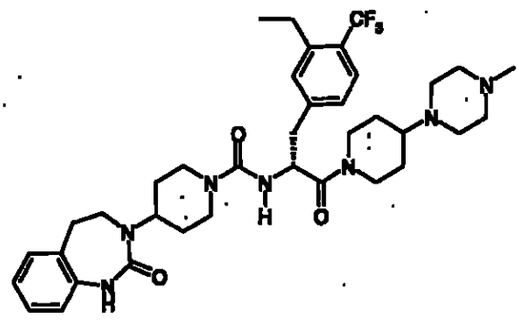
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Beispiel 123

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

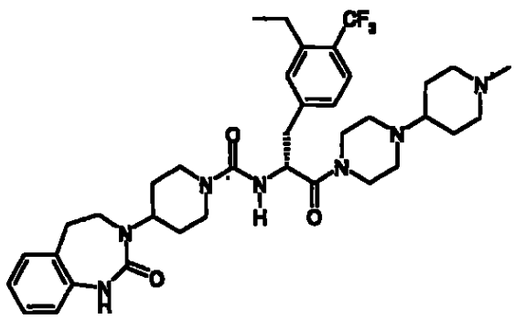
---



Beispiel 124

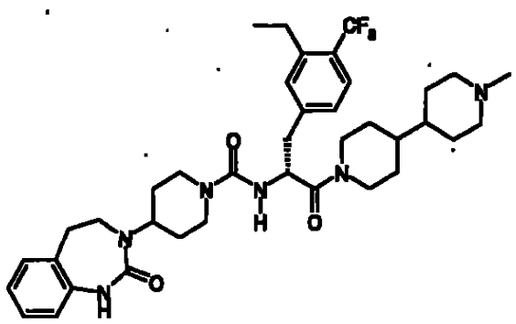
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

---



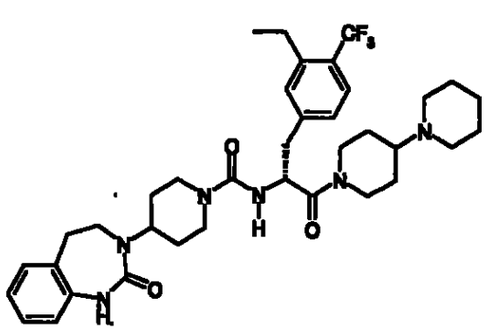
Beispiel 125

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Beispiel 126

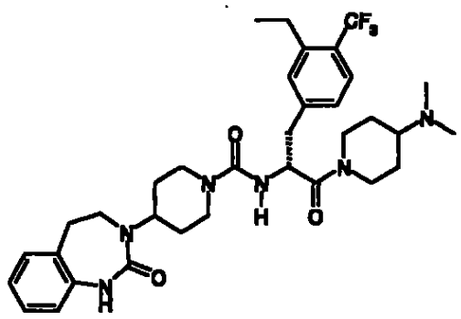
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



214

Beispiel 127

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

Beispiel I

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

25

In Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

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 III

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 IV

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 V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg

217

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 VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:	
Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 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 VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

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 IX

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

219

von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

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 XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:
Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

Zusammensetzung:

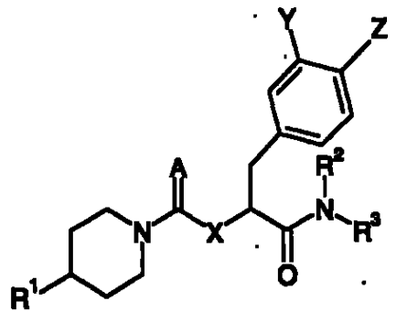
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfi); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



; (I)

in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R^1 einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder *S,S*-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoff-

222

atom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-,

Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^2 das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1*H*-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C_{2-7}-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

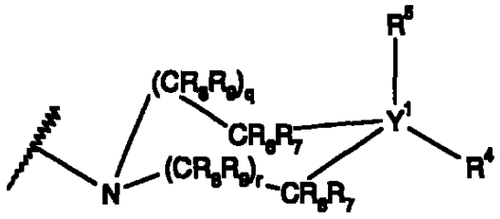
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylgruppe,

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R^2 vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

224



, (II)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, Alkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, oder Carboxyalkylgruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkyl-, ω-(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonyl-

225

gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C_{1-7}-Alkylgruppe, einfach durch eine Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-,

226

Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Carboxy)-alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom,

einen C_{1-4}-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1*H*-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder, auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der voranstehend erwähnten Gruppe R^4 gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder Dialkylaminogruppe oder auch, wenn Y^1 kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der

227

anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen substituiert sein kann, und

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^1 einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^1 einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^1 eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z und R^1 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^2 das Wasserstoffatom oder

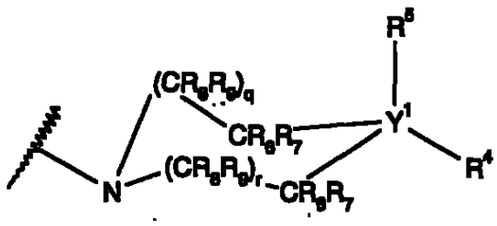
eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-6}-Alkylamino-C_{1-6}-alkyl- oder Di-(C_{1-6}-Alkyl)-amino-C_{1-6}-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-6}-Alkylgruppe,

wobei die C_{1-6}-Alkylgruppe mit einer in R^2 vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R^2 vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (II)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

232

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C_{3-6}-Cycloalkylalkyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3}-Alkylrest oder,

wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe und

R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z und R^1 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

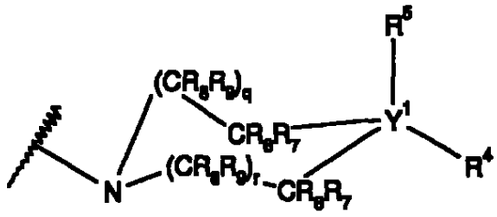
wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

234



, (III)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^6 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

236

R^1 einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch

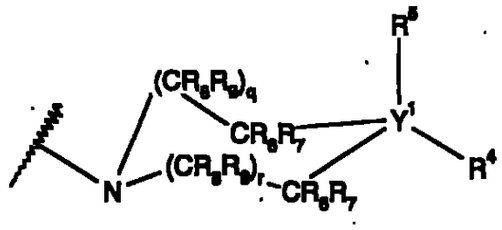
237

Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-8}-Alkylamino-, Di-(C_{1-8}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C_{1-8}-alkyl-, C_{1-8}-Alkylamino-C_{1-8}-alkyl- oder Di-(C_{1-8}-Alkyl)-amino-C_{1-8}-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-8}-Alkylgruppe,

wobei die C_{1-8}-Alkylgruppe mit einer in R^2 vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R^2 vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (II)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C_{3-6}-Cycloalkylalkyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3}-Alkylrest oder,

wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe und

R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R^1 eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

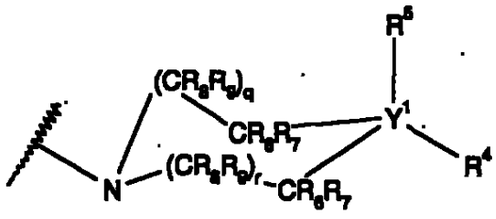
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzdiazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (III)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

241

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom oder eine Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R^1 eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

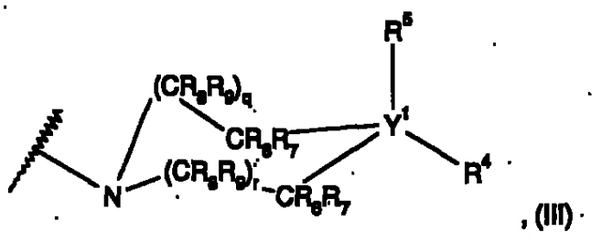
243

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



, (III)

in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

10. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-

245

amid,

(2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid,

(5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(8) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-

248

oxo-ethyl]-amid,

(12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(17) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(18) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(21) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(22) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(24) 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(27) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-

1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid,

(33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(37) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(38) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(39) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(40) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(41) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl]-ethyl)-amid,

(43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(44) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-aminomethyl-benzylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid,

(45) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(5-amino-pentylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid,

(46) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-butylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid,

(47) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(5-methylamino-pentylcarbamoyl)-ethyl]-amid,

(48) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(49) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(50) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(51) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(53) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(54) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(55) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(56) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(57) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(58) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(59) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl-methyl)-ethyl]-amid,

(60) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(61) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(62) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(63) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(3-azepan-1-yl-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(64) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,

(65) [4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-essigsäureethylester,

252

(66) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

(67) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,

(68) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester,

(69) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure-ethylester,

(70) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,

(71) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

(72) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(73) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

253

(74) *N*-[1-[(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(75) *N*-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(76) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(77) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(78) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(79) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(80) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(81) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(82) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(83) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

254

(84) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(85) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(86) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(87) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(88) {1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester,

(89) {1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäure,

(90) (1'-[2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester,

(91) ((1'-[2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,

(92) 1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(93) 1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

255

(94) 2-Indan-5-ylmethyl-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(95) 2-Indan-5-ylmethyl-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(96) 1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(97) 1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(98) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(99) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-bis-pentafluorethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(100) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3-ethyl-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(101) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,

(102) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(103) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethylester,

(104) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(105) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(106) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(107) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(108) (*S*)-1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(109) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(110) (*S*)-2-(3,4-Bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(111) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(112) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

257

(113) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,

(114) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(115) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bi-piperidinyl-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(116) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(117) (*S*)-1-4,4'-Bipiperidinyl-1-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(118) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(119) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(120) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(121) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(122) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(123) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(124) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(125) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(126) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(127) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

11. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (*I*) gemäß Anspruch 1:

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-

amid,

(3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(6) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(15) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

(16) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

(17) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

(18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

(20) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

(21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid,

(27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(37) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(38) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(39) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl-methyl)-ethyl]-amid,

(40) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(41) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl-methyl)-ethyl]-amid,

(42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(44) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,

(45) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester,

(46) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,

(47) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,

(48) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(49) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(50) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(51) *N*-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid,

(52) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(53) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(54) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(55) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(56) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(57) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(58) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(59) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

12. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

13. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 12 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

14. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz und chronischem Kopfschmerz.

15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen Behandlung von Migräne-Kopfschmerz während der Prodromerscheinung oder zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne-Kpfschmerz, der vor oder während der Menstruation auftritt.

16. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-

mellitus (NIDDM).

17. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Clostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis oder Hautrötungen, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, bei neuropathischen Schmerzenzuständen im Rahmen systemischer neurotoxischer Erkrankungen sowie bei Schmerzzuständen, die auf entzündliche Prozesse zurückzuführen sind, oder zur präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und R^1 bis R^9 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



, (III)

in der R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist,

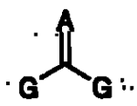
(I) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



, (IV)

in der A wie in Anspruch 1 definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe bedeutet, mit der Maßgabe, dass X die –NH-Gruppe bedeutet, oder

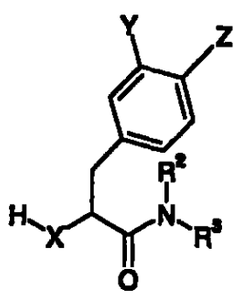
(II) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



, (IV)

in der A das Sauerstoffatom darstellt und G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel



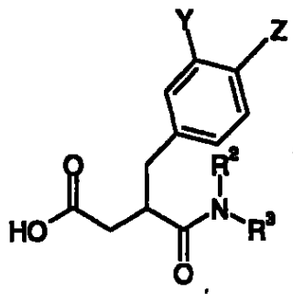
, (V)

in der X ein Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und Y, Z, R^2 und R^3 wie in

Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R^2 und R^3 keine freie Carbonsäure-, keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Amino- oder weitere freie Hydroxyfunktion enthalten, oder

(b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R^1 bis R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VI)

in der Y, Z, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

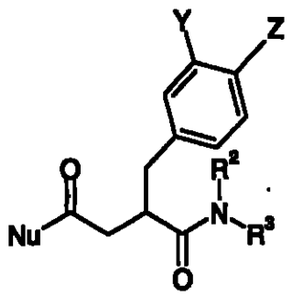


, (III)

in der R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der Y, Z, R^2, R^3 und W wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R^2 und R^3 kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

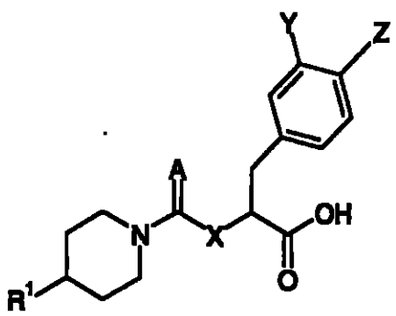


, (III)

in der R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



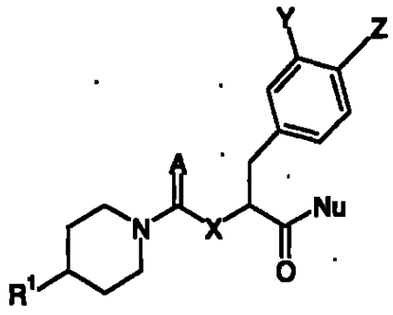
, (VIII)

in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen

Formel HNR^2R^3, in der R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, oder

(e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (IX)

in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3, in dem R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gegebenenfalls verwendete Präcursorfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

R

272

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

An
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
GERMANY

Eingang CD Patentabteilung
19. April 2004
SB geschen erledigt

Frist 16.6.2004 erste
Termin not.: 16.4.04

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	16/04/2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1403	WEITERES VORGEHEN siehe Punkte 1 und 4 unten
Internationales Aktenzeichen: PCT/EP 03/11763	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/10/2003
Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	

20. April 2004

1. [x] Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

   Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
   Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

   Bis wann sind Änderungen einzureichen?

   Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

   Wo sind Änderungen einzureichen?

   Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20, Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

   Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. [ ] Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. [ ] Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

   [ ] der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

   [ ] noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. Weiteres Vorgehen: Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

   Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90bis.1 bzw. 90bis.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

   Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

   Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde: Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2, NL-2280 HV Rijswijk, Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter: Federico Bonomelli

Formblatt PCT/ISA/220 (Juli 1998) *(Siehe Anmerkungen auf Beiblatt)*

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

273

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1403	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11763	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 23/10/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 25/10/2002
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. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).**

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).**

4. **Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. **Hinsichtlich der Zusammenfassung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses Internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

   [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen [ ] keine der Abb.

   [ ] weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

   [ ] weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11763

274

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

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)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 344 449 B1 (RUDOLF, KLAUS ET AL) 5. Februar 2002 (2002-02-05) Example 1, Nos. 84, 506, 508 Spalte 9, Zeile 38 - Zeile 40 Spalte 85, Zeile 21 - Zeile 36	1-9, 12-19
Y	das ganze Dokument	1-19
Y	DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G., GERMANY) 14. September 2000 (2000-09-14) das ganze Dokument	1-19
E	WO 2003 104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) das ganze Dokument	1-19

-/--

[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
29. März 2004	16/04/2004

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	Zellner, A

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11763

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MALLEE, JOHN J. ET AL: "Receptor activity-modifying protein 1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY (2002), 277(16), 14294-14298 , XP002275340 das ganze Dokument	1-19
A	US 5 442 044 A (HOOVER, DENNIS J. ET AL) 15. August 1995 (1995-08-15) das ganze Dokument	1-19
A	EP 0 438 233 A (PFIZER INC., USA) 24. Juli 1991 (1991-07-24) das ganze Dokument	1-19
A	DOODS, H.; ET AL.: BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 129, 2000, Seiten 420-423, XP002275341 das ganze Dokument	1-19

275

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11763

276

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6344449	B1	05-02-2002	DE	19636623 A1	12-03-1998
			DE	19720011 A1	19-11-1998
			AU	721035 B2	22-06-2000
			AU	4119697 A	02-04-1998
			BG	103250 A	31-05-2000
			BR	9712023 A	31-08-1999
			CA	2262818 A1	19-03-1998
			CN	1230196 A ,B	29-09-1999
			CZ	9900823 A3	16-06-1999
			EA	4037 B1	25-12-2003
			EE	9900115 A	15-10-1999
			WO	9811128 A1	19-03-1998
			EP	0927192 A1	07-07-1999
			HR	970481 A1	31-08-1998
			ID	21045 A	08-04-1999
			JP	3483893 B2	06-01-2004
			JP	2000505100 T	25-04-2000
			JP	2003300959 A	21-10-2003
			NO	991130 A	05-05-1999
			NZ	334543 A	23-06-2000
			PL	331989 A1	16-08-1999
			SK	29799 A3	13-03-2000
			TR	9900537 T2	21-07-1999
			TW	477792 B	01-03-2002
			TW	498076 B	11-08-2002
			US	2001036946 A1	01-11-2001
			ZA	9708083 A	17-12-1999
			HU	9904501 A2	28-04-2000
			KR	2000044040 A	15-07-2000
DE 19911039	A	14-09-2000	DE	19911039 A1	14-09-2000
			AT	241616 T	15-06-2003
			AU	4288000 A	04-10-2000
			CA	2361939 A1	21-09-2000
			DE	50002364 D1	03-07-2003
			DK	1163239 T3	08-09-2003
			WO	0055154 A1	21-09-2000
			EP	1163239 A1	19-12-2001
			ES	2199819 T3	01-03-2004
			JP	2002539208 T	19-11-2002
			PT	1163239 T	31-10-2003
			US	6313097 B1	06-11-2001
WO 2003104236	A	18-12-2003	WO	03104236 A1	18-12-2003
US 5442044	A	15-08-1995	KEINE		
EP 0438233	A	24-07-1991	AU	632894 B2	14-01-1993
			AU	6946491 A	25-07-1991
			BR	9100221 A	22-10-1991
			CA	2034315 A1	19-07-1991
			CN	1054071 A	28-08-1991
			CS	9100096 A2	15-09-1991
			EP	0438233 A2	24-07-1991
			EP	0661292 A1	05-07-1995
			FI	910254 A	19-07-1991
			HU	56853 A2	28-10-1991
			IE	910146 A1	31-07-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11763

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0438233 A		JP 5213873 A	24-08-1993
		KR 9307431 B1	10-08-1993
		NO 910200 A	19-07-1991
		NZ 236810 A	25-11-1993
		PL 288761 A1	05-10-1992
		PL 294679 A1	19-10-1992
		PT 96489 A	15-10-1991
		ZA 9100345 A	26-08-1992

277

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

Internationales Aktenzeichen: PCT/EP 0 3 / 1 1 7 6 3

Internationales Anmeldedatum: 2 3 OCT 2003 (23. 10. 2003)

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

278

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)*: Case 1/1403

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als 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.: 07351-54-4408

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.)*

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 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.

279

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.)*

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

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.)*

DREYER, Alexander
Abtsistrasse 24
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

☒ 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.)*

BAUER, Eckhart
Nickelshalde 11
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)*:	**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.)*

SCHINDLER, Marcus
Kapellenweg 3
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)*:	**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.)*

Kirsten Arndt
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)*:	**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.)*

DOODS, Henri
Freiherr-von-Koenig-Str. 6
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)*:	**Sitz oder Wohnsitz** *(Staat)*:
NL	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.

281

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 Vertragstaat 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 Vertragstaat 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 Vertragstaat 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 Vertragstaat 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.)*

Blatt Nr. 6

282

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) 25. Oktober 2002 (25/10/02)	102 50 082.7	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 Mitglied dieser 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 / .....

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 :	

283

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	:	6
Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	194
Ansprüche	:	51
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	
Teilanzahl	:	252
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	:	252

(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 (Diskette, 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	:	5
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.A. Nühring

Dr. Rothermel Dr. Nühring

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 23 OCT 2003 (23.10.03)

2. Zeichnungen:
- ☐ eingegangen:
- ☐ nicht eingegangen:

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde *(falls zwei oder mehr zuständig sind)*: ISA /

6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

284

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

Eingang CD Patents
12. Dez. 2003
SB | gesehen | erledigt

Date of mailing (day/month/year) 10 December 2003 (10.12.03)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1403	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP03/11763	International filing date (day/month/year) 23 October 2003 (23.10.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 25 October 2002 (25.10.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. 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). In such a case, 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.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, 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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 Octo 2002 (25.10.02)	102 50 082.7	DE	28 Nove 2003 (28.11.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer
Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8897

WO 2004/037811
PCT/EP2003/011763

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM
Pharma GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
17. Mai 2004
SB | gesehen | erledigt

EINGEGANGEN
18. Mai 2004
Erled. .....

Date of mailing (*day/month/year*) 06 May 2004 (06.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1403	IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP2003/011763	International filing date (*day/month/year*) 23 October 2003 (23.10.2003)
Priority date (*day/month/year*) 25 October 2002 (25.10.2002)	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM et al	ERFASST

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 06 May 2004 (06.05.2004) under No. WO 2004/037811

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
Agnes Wittmann-Regis
Tel.: +41 22 338 9033
Facsimile No.+41 22 338 89 70

PATENT COOPERATION TREATY

286

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM
Pharma GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year)	
18 February 2005 (18.02.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT INFORMATION**
Case 1/1403	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP2003/011763	23 October 2003 (23.10.2003)	25 October 2002 (25.10.2002)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM 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,CZ,DE,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,DK,DM,DZ,EC,EE,
   EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,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) 338.89.70

Authorized officer:
A. Wittmann-Regis (FAX 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 9033

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.

287

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: 1/1403
Internationales Aktenzeichen: PCT/EP 03/11763	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*: 23. Oktober 2003 (23/10/03)	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)*: 25. Oktober 2002 (25/10/02)

Bezeichnung der Erfindung:
Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als 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
Deutschland

Telefonnr.: 07351-54-4408
Telefaxnr.: 07351-54-4377
Fernschreibnr.:
Registriernummer 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.)*

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.)*

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 03/11763

288

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.)*

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.)*

LUSTENBERGER, Philipp
Mälzerstraße 8
88447 Warthausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

DREYER, Alexander
Abtelstrasse 24
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.)*

BAUER, Eckhart
Nickeleshalde 11
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11763

289

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.)*

SCHINDLER, Marcus
Bonifaz-Locher- Weg 6
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.)*

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.)*

DOODS, Henri
Freiherr-von-Koenig-Str. 6
88447 Warthausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
NL	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Blatt Nr. ...4...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11763

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung

der Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit einer Erklärung)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf der nach Regel 69.1 Absatz d maßgeblichen Frist aufgeschoben wird.

4. ☐ Der Anmelder wünscht ausdrücklich, daß die internationale vorläufige Prüfung bereits vor Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a maßgeblichen Frist beginnt.

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: deutsch ;

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt die Auswahl aller Vertragsstaaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind.

291

Blatt Nr. ..5...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11763

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. [signature] I.A. [signature]

Dr. Reinfried ROTHERMEL Dr. Anja NUEHRING

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:

292

KAPITEL II

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Internationales Aktenzeichen: PCT/EP 03/11763	Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: 1/1403	Eingangsstempel der IPEA

Anmelder

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren

1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1530,00 P	
2. Bearbeitungsgebühr *(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)*	129,00 H	
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren. Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.659,00 INSGESAMT	

Zahlungsart

- [X] Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)
- [ ] Scheck
- [ ] Postanweisung
- [ ] Bankwechsel
- [ ] Barzahlung
- [ ] Gebührenmarken
- [ ] Kupons
- [ ] Sonstige *(einzeln angeben)*:

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG
(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

- [X] Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.
- [X] *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben)* Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

IPEA/ EP

Kontonummer: 2800.0140

Datum: 14. April 2004

Name: Boehringer Ingelheim GmbH

Unterschrift: i.V. Dr. Rothermel i.A. Dr. Nühring

Siehe Anmerkungen zum Blatt für die Gebührenberechnung

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An

BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG
DE-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang GD Patents
03. Mai 2004
GB | 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)*	29-04-2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1403	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP03/11763	23/10/2003	25/10/2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

15/04/2004

EINGEGANGEN
04. 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 e)).

[ ] 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	CHURCHER G Tel. (+49-89) 2399-2545

Formblatt PCT/IPEA/402 (Januar 2004) (26/04/2004)

Europäisches Patentamt · European Patent Office · Office européen des brevets

Nöll

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

294

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
06. Sep. 2004

SB	gesehen	erledigt

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	03.09.2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1403	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/11763	23.10.2003	25.10.2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

EINGEGANGEN
07. Sep. 2004
Erled. .....

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

295

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1403	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11763	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23.10.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D401/14		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

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 6 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
15.04.2004	03.09.2004
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 Zellner, A Tel. +49 89 2399-8078

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11763

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

1-194 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-19 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.)

8. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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	10,11
	Nein:	Ansprüche	1-9,12-19
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	
	Nein:	Ansprüche	1-19
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-19
	Nein:	Ansprüche:	

2. *Unterlagen und Erklärungen:*

siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. *Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)*

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: US-B1-6 344 449 (RUDOLF, KLAUS ET AL) 5. Februar 2002 (2002-02-05)
D2: DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G., GERMANY) 14. September 2000 (2000-09-14)
D3: WO 2003 104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 18. Dezember 2003 (2003-12-18)
D4: MALLEE, JOHN J. ET AL: 'Receptor activity-modifying protein 1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor antagonists' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY (2002), 277(16), 14294-14298 , XP002275340

Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf CGRP-Antagonisten.

zu Punkt V

1. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

1.1. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT, da der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-9 und 12-19 vom Dokument D1 vorbeschrieben ist (D1: Beispiel 1, Nummern 84, 506, 508; Spalten 188, 189, 191; sowie die Spalte 85, Zeilen 21-36).

1.2. Der Gegenstand der Ansprüche 10 und 11 wird als neu erachtet.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

2.1. Die durch die vorliegende Anmeldung zu lösende technische Aufgabe könnte in der Bereitstellung von CGRP-Antagonisten gesehen werden. Die vorliegenden Anmeldeunterlagen scheinen jedoch keine Informationen darüber zu enthalten, ob diese Aufgabe tatsächlich gelöst wurde. Es finden sich lediglich Beispiele für die Herstellung der beanspruchten Verbindungen.

2.2. Verbindungen mit CGRP-antagonistischen Eigenschaften sind dem Fachmann ausser aus D1 (Spalte 9, Zeilen 38-42; vgl. auch den vorliegenden Bescheid bezüglich Neuheit) auch aus den Dokumenten D2 (allg. Formel (I)) und D4

(Verbindungen 1 und 2) bekannt. Die gegenwärtig beanspruchten Verbindungen werden von der allg. Formel (I) aus D2 umfasst. Aus D2 entnimmt der Fachmann zudem, dass offensichtlich eine sehr grosse Anzahl offenbar nahezu beliebiger Substituenten A, X^1-X^3, Y, R, R^1, R^2 die Aufgabe zu lösen vermögen, auf der Basis der Grundstruktur der Formel (I) gebildete CGRP-Antagonisten zur Verfügung zu stellen. Die Definition der möglichen Substituenten gemäß vorliegender Anmeldung scheint ebenfalls sehr breit, mögliche Kombinationen liegen sowohl im Bereich der Definition gemäß D1 als auch D2. Die Bereitstellung einer Klasse von Verbindungen gemäß vorliegendem Anspruch 1 durch Auswahl aus der technischen Lehre der besagten Dokumente scheint zunächst nicht das Ergebnis einer erfinderischen Tätigkeit. Hierzu sollten eine repräsentative Zahl von Versuchsdaten nachgereicht werden. Gegenwärtig erfüllt der vorliegende Anspruch jedoch nicht die Erfordernisse des Art. 33(3) PCT. Gleichzeitig sollte der Anspruchsgegenstand auf diejenigen Verbindungen eingeschränkt werden, für die eine unerwartete Wirkung nachgewiesen werden kann.

2.3. Da auch für die enger gefassten Ansprüche 2-12 keine experimentellen Daten vorliegen, die eine erfinderische Tätigkeit nachweisen könnten, kann auch hierfür keine erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden. Die verbleibenden Ansprüche 13-19 beziehen sich ebenfalls auf die Verbindungen gemäß Anspruch 1. Sie scheinen jedoch, da Anspruch 1 weder als neu noch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend angesehen wird, für sich genommen ebenfalls nicht erfinderisch zu sein. Daher erfüllen auch die Ansprüche 2-19 nicht die Erfordernisse des Art. 33(3) PCT.

3. Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Wird anerkannt für die Ansprüche 1-18.

zu Punkt VI

Dokument D3 wurde nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht, beansprucht aber eine Priorität, die vor derjenigen der vorliegenden Anmeldung liegt. Die Anmelderin wird darauf hingewiesen, dass beim Eintritt in die regionale europäische Phase dessen Inhalt für die Beurteilung der Neuheit herangezogen wird.

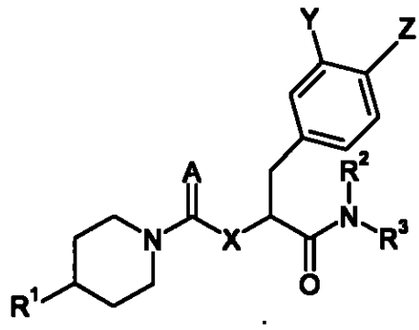
zu Punkt VII

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1(a)(ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1, D2 und D4 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

301

Antagonistas de CGRP elegidos, procedimiento para su preparación, así como su empleo como medicamentos

Son objeto de la presente invención antagonistas de GCRP de la fórmula general



, (I)

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su preparación.

En la fórmula general (I) anterior significan, en una primera forma de realización,

A un átomo de oxígeno o azufre, un grupo fenilsulfonilamino o cianimino,

X un átomo de oxígeno o azufre, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, o un grupo metileno, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

Y y Z, independientemente uno de otro, en cada caso un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificado, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con

302

hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos alquilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 4 a 8 miembros,

R^1 un heterociclo aza, diaza, triaza, oxaza, tiaza, tiadiaza o S,S-dióxido-tiadiaza de 5 a 7 miembros, saturado, insaturado una o dos veces,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de carbono o nitrógeno, conteniendo uno o dos grupos carbonilo o tiocarbonilo contiguos a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos en uno de los átomos de nitrógeno con un grupo alquilo,

pudiendo estar sustituidos en uno o en dos átomos de carbono con un grupo alquilo, con un grupo fenilo, fenilmetilo, naftilo, biofenililo, piridinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1-metilpirazolilo, imidazolilo o 1-metilimidazolilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

y pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, naftilo, piridina, diazina, 1,3-oxazol, tienilo, furano, tiazol, pirrol, N-metilpirrol o quinolina, con un anillo de 1H-quinolin-2-ona, eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo, o con un anillo de imidazol o N-metilimidazol, o también dos dobles enlaces olefínicos de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados pueden estar condensados en cada caso con un anillo de fenilo,

en donde los grupos fenilo, piridinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo,

303

pirazolilo, 1-metilpirazolilo, imidazolilo o 1-metilimidazolilo contenidos en R^1, así como heterociclos condensados con benzo, tieno, pirido y diazino pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo, alcoxi, nitro, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, fenilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, carboxi, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilo, acetilamino, propionilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, (4-morfolinil)-carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino, alcanoílo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

R^2 significa el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclohexilo, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, hexahidro-1H-1-azepinilo, [bis-(2-hidroxietil)]-amino, 4-alquil-1-piperazinilo o 4-(ω-hidroxi-alquil C_{2-7})-1-piperazinilo,

un grupo fenilo o piridinilo,

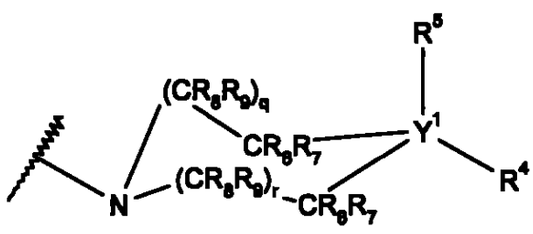
en donde los radicales heterocíclicos y grupos fenilo precedentemente mencionados, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de

304

carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, alcoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, aminocarbonilo, ciano, Metilsulfoniloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sustituido con un grupo fenilo o piridinilo, pudiendo estar unido el grupo alquilo C_{1-3} con un grupo alquilo presente en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo presente en R^2, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, con formación de un anillo,

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 o 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, amino-alquilo C_{2-7}, alquilamino-alquilo C_{2-7}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonil-

305

amino, cicloalquilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo,
o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, significa el grupo carboxi, aminometilo, alquilaminometilo o dialquilaminometilo,
un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilcarbonilo o fenilcarbonilo, que en cada caso pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(dialquilamino)alquilo, ω-(dialquilamino)hidroxialquilo, ω-(carboxi)alcanoílo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,
un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza, tiaza o diaza de 6 a 10 miembros, un grupo azabicicloalquilo de 6 a 10 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo o 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,
en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, un grupo metileno no unido directamente a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,
los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como el grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo y 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo

306

pueden estar sustituidos en el anillo, una o varias veces, con un grupo alquilo C_{1-7}, una vez con un grupo fenil-alquilo C_{1-3}, alcanoílo, dialquilamino, fenil-carbonilo, piridinilcarbonilo, carboxi, carboxialcanoílo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con un grupo cicloalquilcarbonilo, azacicloalquilcarbonilo, diazacicloalquilcarbonilo u oxazaciclo-alquilcarbonilo, eventualmente sustituido con alquilo en el anillo,

abarcando las partes alicíclicas contenidas en estos sustituyentes 3 a 10 miembros del anillo y las partes heteroalicíclicas en cada caso 4 a 10 miembros del anillo y

los radicales fenilo y piridinilo contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden estar a su vez mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(carboxi)alcanoílo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

R^5 un átomo de hidrógeno,

un radical alquilo C_{1-4}, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo o hexahidro-1H-1-azepinilo,

307

un grupo alcoxicarbonilo, el grupo ciano o aminocarbonilo o también, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, un par de electrones libre,

o, cuando Y^1 no representa un átomo de nitrógeno, también el átomo de flúor,

R^4, junto con R^5 e Y^1, un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH- o -N(alquilo)-,

pudiendo estar reemplazado un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno dentro del grupo R^4 precedentemente mencionado por un radical protector,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o dialquilamino, o también, cuando Y^1 no representa un átomo de nitrógeno, el átomo de flúor, y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

en donde todos los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, pudiendo estar sustituido cada grupo metileno con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo con hasta 3 átomos de flúor,

todos los grupos cicloalquilo precedentemente mencionados, así como los grupos cicloalquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, pueden abarcar 3 a 10 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido cada grupo metileno con hasta 2 átomos de flúor,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

por los radicales protectores mencionados en las

308

definiciones que anteceden y en lo que sigue se han de entender los grupos protectores habituales por la química de los péptidos, en particular

un grupo fenilalcoxicarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alcoxi, eventualmente sustituido en el núcleo de fenilo con un átomo de halógeno, con un grupo nitro o fenilo, con uno o dos grupos metoxi,

por ejemplo el grupo benciloxicarbonilo, 2-nitro-benciloxicarbonilo, 4-nitro-benciloxicarbonilo, 4-metoxi-benciloxicarbonilo, 2-cloro-benciloxicarbonilo, 3-cloro-benciloxicarbonilo, 4-cloro-benciloxicarbonilo, 4-bifenilil-α,α-dimetilbenciloxicarbonilo o 3,5-dimetoxi-α,α-dimetilbenciloxicarbonilo,

un grupo alcoxicarbonilo con en total 1 a 5 átomos de carbono en la parte de alquilo,

por ejemplo el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxi-carbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo o terc.-butiloxicarbonilo,

el grupo aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-(1,1-dimetil-etoxi)carbonilo o 9-fluorenilmetoxicarbonilo o

el grupo formilo, acetilo o trifluoroacetilo.

Una segunda forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera forma de realización,

R^1 un heterociclo aza, diaza, triaza o tiaza de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado una o dos veces,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de carbono o nitrógeno, conteniendo uno o dos grupos carbonilo contiguos a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos en un átomo de nitrógeno con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo,

309

pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o 1-metilpirazolilo, y

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, naftilo, piridina, diazina, tienilo o quinolina, o con un anillo de 1H-quinolin-2-ona, eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo metilo,

en donde los grupos fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o 1-metilpirazolilo, contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo, pirido y diazino pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo, alcoxi, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales precedentemente mencionados, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o de cadena lineal, pudiendo estar sustituido cada grupo metileno con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo con hasta 3 átomos de flúor,

y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una tercera forma de realización preferida de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula

general (I) anterior, en los que

A, X, Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente bajo la primera forma de realización,

R^1 un heterociclo diaza o triaza de 5 a 7 miembros, saturado, insaturado una vez,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de nitrógeno, conteniendo un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos adicionalmente en un átomo de carbono con un grupo fenilo, y

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, tienilo o quinolina,

en donde los grupos fenilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, metoxi, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, pero preferiblemente están no sustituidos o están monosustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los radicales precedentemente mencionados, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de

flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una cuarta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera forma de realización,

R^1 un grupo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo o 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo,

pudiendo estar los heterociclos mono- y bi-cíclicos precedentemente mencionados sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con un grupo metoxi,

en donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una quinta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, Y, Z y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente bajo la primera forma de realización, y

R^2 significa el átomo de hidrógeno o

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición

312

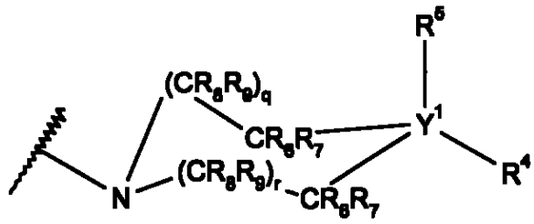
ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino,

en donde los radicales heterocíclicos y grupos fenilo precedentemente mencionados, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, alcoxi, 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} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

pudiendo estar unido el grupo alquilo C_{1-3} con un grupo alquilo presente en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo presente en R^2, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 7 miembros, o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los

313

números 0 o 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino o dialquilamino o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, un grupo dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,

un grupo azacicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo oxaza o diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros o un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, un grupo metileno no unido directamente a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, con un grupo bencilo, cicloalquil C_{3-6}-alquilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi o carboxialquilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-3}, o cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una sexta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, Y, Z y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente bajo la primera forma de realización, y

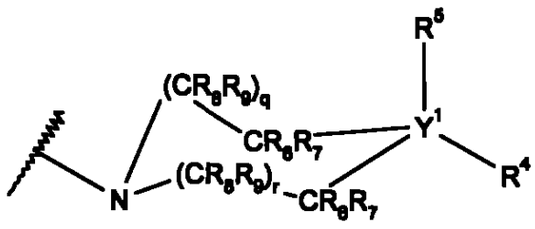
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

en donde el grupo fenilo precedentemente mencionado puede estar sustituido con un grupo amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3},

R^3 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, significan un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

315

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,
q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 o 1, o
q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,
R^4 el átomo de hidrógeno,
un grupo fenilo o piridinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,
un grupo dimetilamino, dietilamino, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-1-piperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 4-morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(dimetilamino)-piperidin-1-ilo, 4-(dietilaminometil)-piperidin-1-ilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperidin-4-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo,
R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,
R^6 y R^7, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino, y

316

R^8 y R^9, representan en cada caso el átomo de hidrógeno,

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi,

en donde en el caso de todas las formas de realización precedentemente mencionadas se les otorga una extraordinaria importancia a aquellos compuestos en los que

(i) A representa un átomo de oxígeno, un grupo cianimino o fenilsulfonilimino,

X representa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno e

Y y Z, independientemente uno de otro, representa en cada caso un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificado, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos alquilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 7 miembros, y

se les otorga una particular extraordinaria importancia a aquellos compuestos en los que

(i) A representa un átomo de oxígeno o un grupo cianimino,

X representa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno e

Y y Z, independientemente uno de otro, representa en cada caso un grupo metilo o etilo, en el que cada

grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y el grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos metilo o etilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 6 miembros.

Una séptima forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que significan

A un átomo de oxígeno, un grupo cianimino o fenilsulfonilimino,

X un átomo de oxígeno o azufre, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, o un grupo metileno, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

Y y Z, independientemente uno de otro, en cada caso un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificado, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos alquilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 4 a 8 miembros,

R^1 un heterociclo diaza o triaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de nitrógeno, conteniendo un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo, y

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente

318

mencionados con un anillo de fenilo, tienilo o quinolina

en donde los grupos fenilo contenidos en R^1, así como heterociclos condensados con benzo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, metoxi, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, pero preferiblemente no están sustituidos o están monosustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,

R^2 significa el átomo de hidrógeno o un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino,

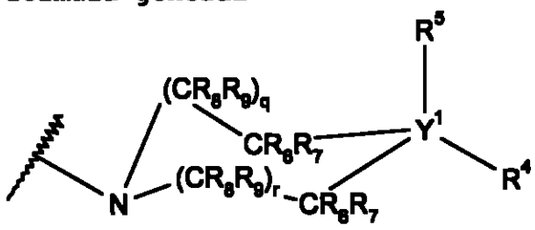
en donde los radicales heterocíclicos y grupos fenilo precedentemente mencionados, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, alcoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil C_{1-3}-amino, 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} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

pudiendo estar unido el grupo alquilo C_{1-3} con un grupo alquilo presente en R^2 o con un anillo de fenilo o

piridilo presente en R^2, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 7 miembros,

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 o 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino o dialquilamino,

o también, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, un grupo dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,

un grupo azacicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo oxaza o diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros o un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, un grupo metileno no

unido directamente a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, con un grupo bencilo, cicloalquil C_{3-6}-alquilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi o carboxialquilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-3} o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, o los grupos alquilo contenidos en los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, contienen 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o no ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una octava forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que significan

A un átomo de oxígeno, un grupo cianimino o fenilsulfonilimino,

X un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,

Y y Z, independientemente uno de otro, en cada caso un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificado, en el que cada

grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos alquilo precedentemente mencionados, junto con el átomo de carbono al que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 7 miembros,

R^1 un grupo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo o 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo,

pudiendo estar los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados monosustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con un grupo metoxi,

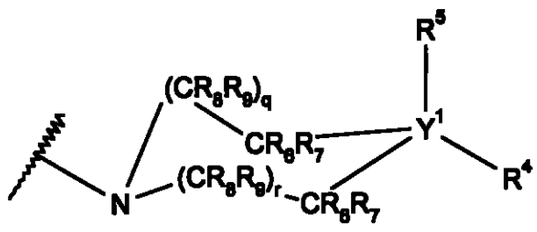
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

en donde el grupo fenilo precedentemente mencionado puede estar sustituido con un grupo amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, o

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (III)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 o 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo o piridinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,

un grupo dimetilamino, dietilamino, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-1-piperidin-4-ilo, 1-etil-1-piperidin-4-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 4-morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 1-etil-piperiidn-4-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(dimetilamino)-piperidin-1-ilo, 4-(dietilaminometil)-piperidin-1-ilo, p-trofluorometilcarbonil-fenilo, 1-bencil-piperidin-4-

323

ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperidin-4-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo,

R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^6 y R^7, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino y

R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno,

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o no ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una novena forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que significan

A un átomo de oxígeno o un grupo cianimino,

X un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,

Y y Z, independientemente uno de otro, en cada caso un grupo metilo o etilo, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos metilo y etilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 6 miembros,

R^1 un grupo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-

il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo o 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo,

pudiendo estar los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados monosustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con un grupo metoxi,

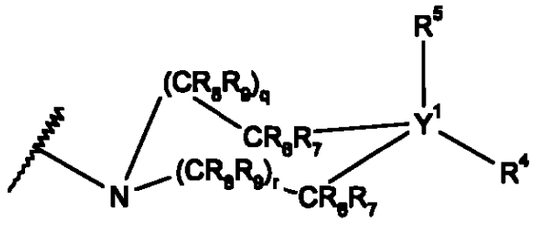
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

en donde el grupo fenilo precedentemente mencionado puede estar sustituido con un grupo amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-al quilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, o

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (III)

325

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 o 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo o piridinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,

un grupo dimetilamino, dietilamino, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-1-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 4-morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 1-etil-piperiidn-4-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(dimetilamino)-piperidin-1-ilo, 4-(dietilaminometil)-piperidin-1-ilo, p-trofluorometilcarbonil-fenilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicar-bonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperidin-4-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo,

R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^6 y R^7, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo

326

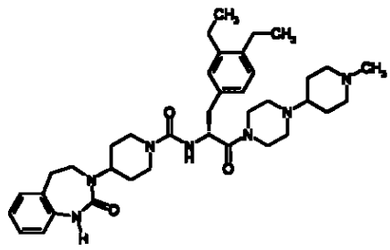
dimetilamino y

R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno,

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o no ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

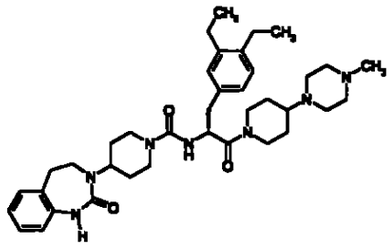
Como compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula general (I) anterior se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes:

(1)

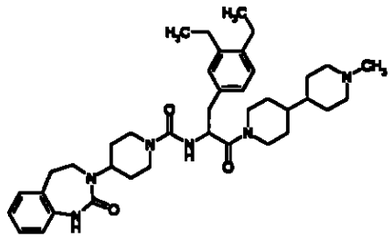


{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

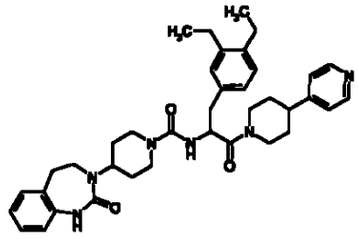
(2)



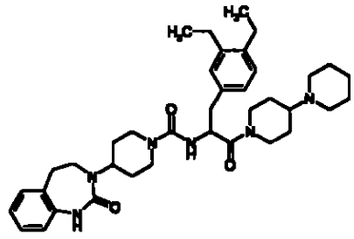
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(3) 

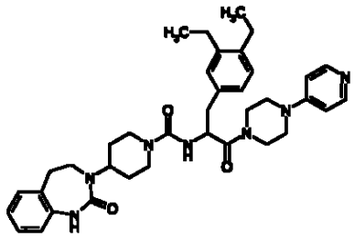
[1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(4) 

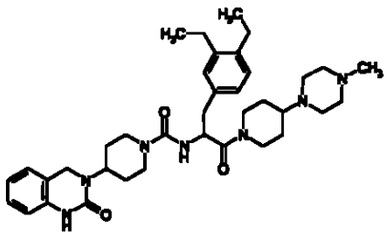
[1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(5) 

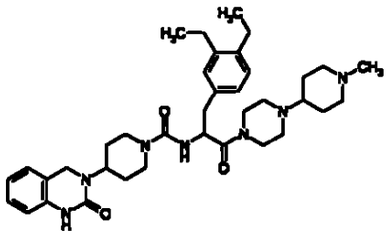
[2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(6) 

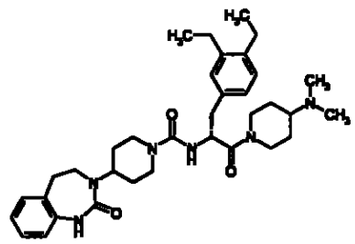
[1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(7) 

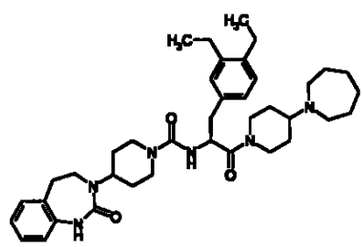
{1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(8) 

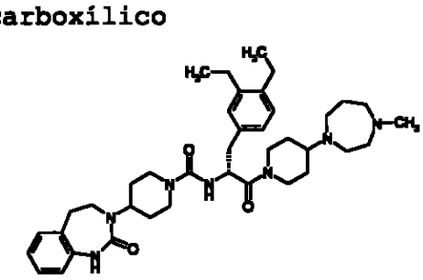
{1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(9) 

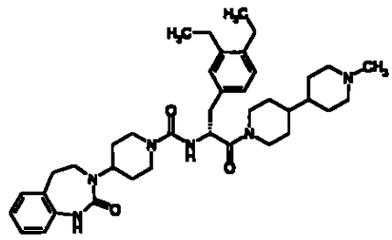
[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(10) 

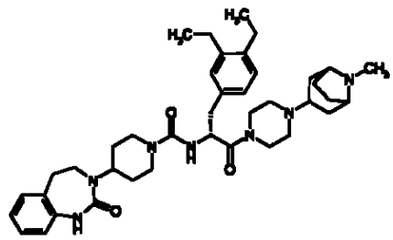
[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(11) 

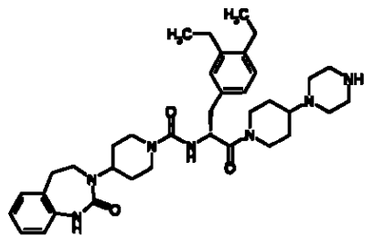
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(12) 

[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

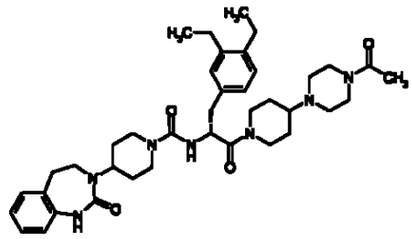
(13) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

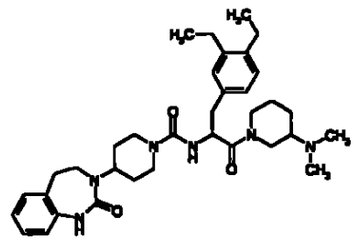
(14) 

[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

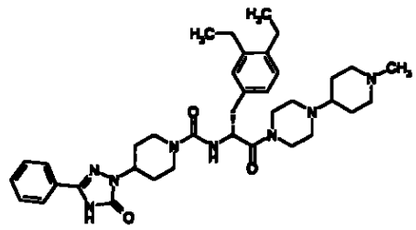
331

(15) 

[(*R*)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

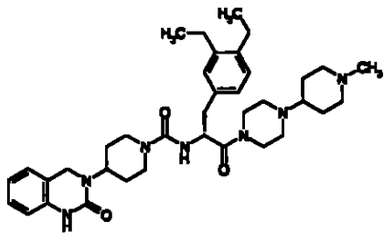
(16) 

[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

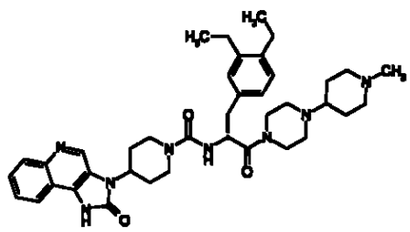
(17) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

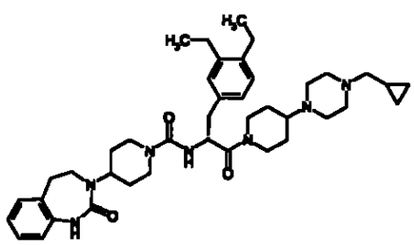
332

(18) 

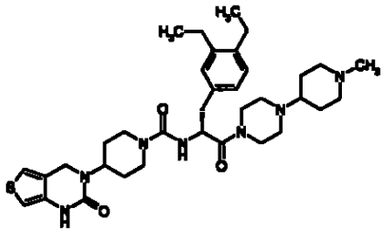
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(19) 

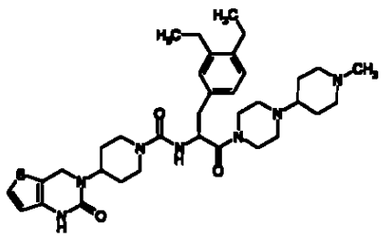
{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(20) 

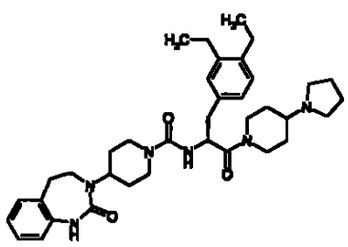
[(*R*)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(21) 

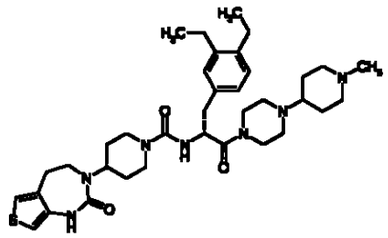
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(22) 

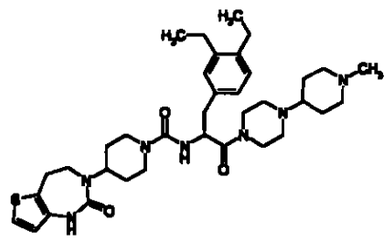
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(23) 

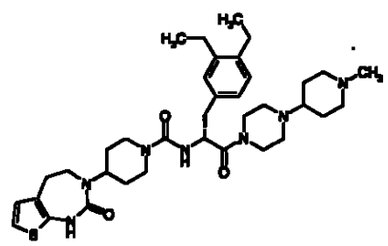
[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(24) 

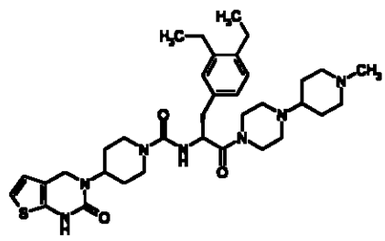
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-carboxílico

(25) 

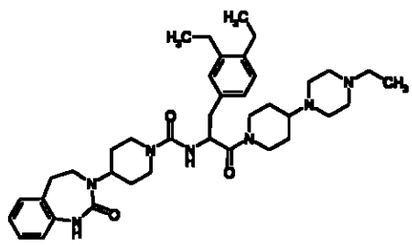
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(26) 

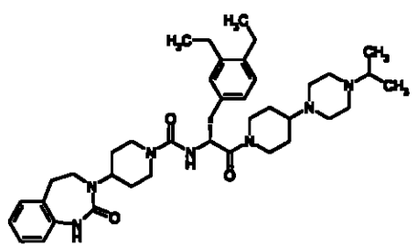
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(27) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

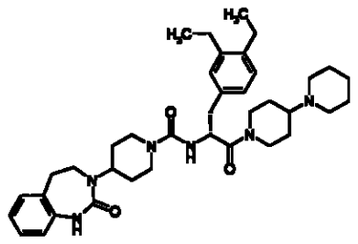
(28) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

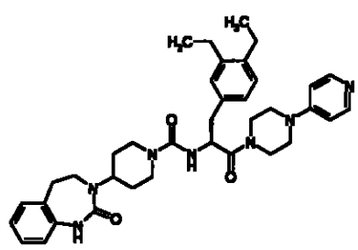
(29) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

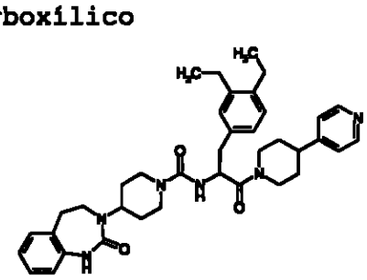
336

(30) 

[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

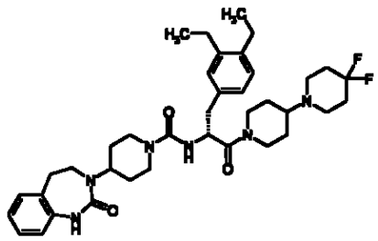
(31) 

[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

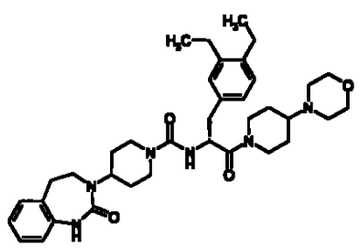
(32) 

[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

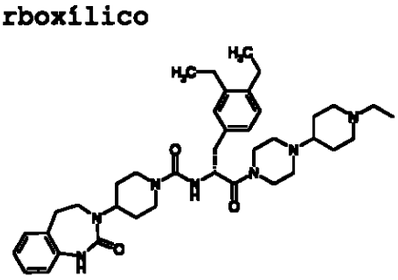
337

(33) 

[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

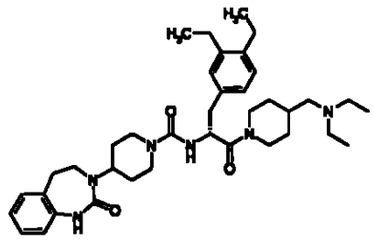
(34) 

[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

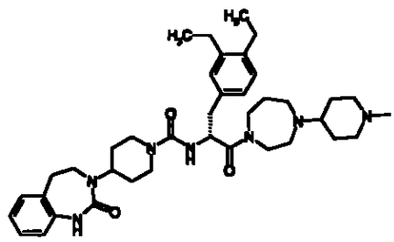
(35) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

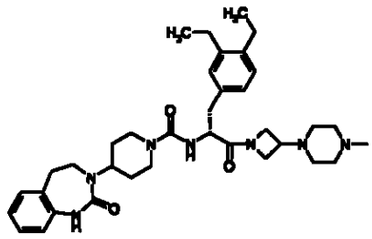
338

(36) 

[(*R*)-2-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

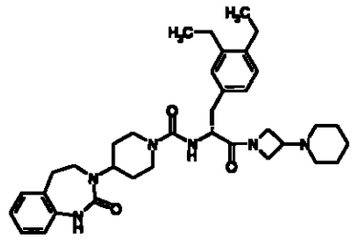
(37) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

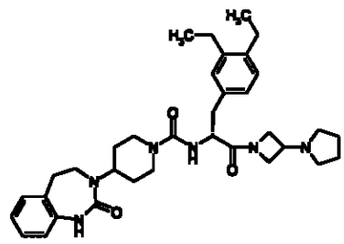
(38) 

{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

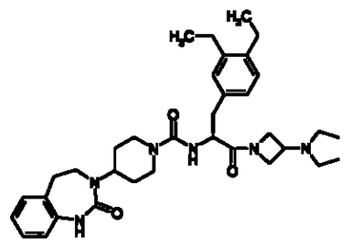
339

(39) 

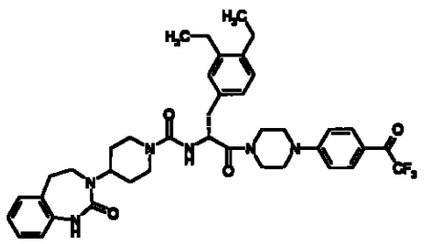
[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(40) 

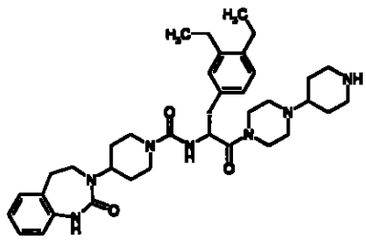
[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3-pirrolidin-1-il-azetidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(41) 

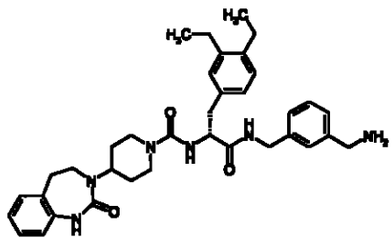
[(*R*)-2-(3-dietilamino-azetidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(42) 

((*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-il}-etil)-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(43) 

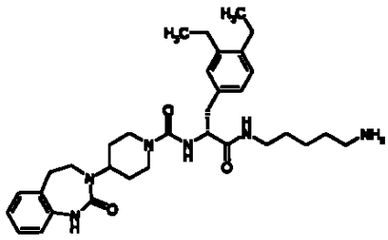
[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(44) 

[(*R*)-1-(3-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

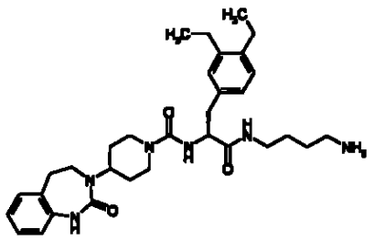
341

(45)



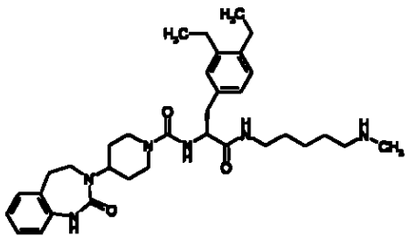
[(*R*)-1-(5-amino-pentilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(46)



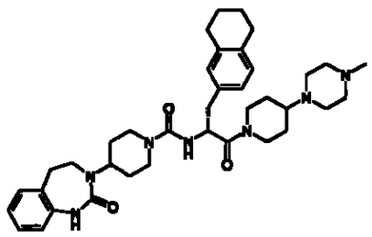
[(*R*)-1-(4-amino-butilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(47)

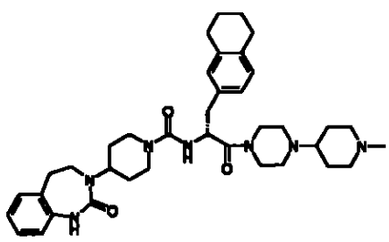


[(*R*)-2-(3,4-dietil-fenil)-1-(5-metilamino-pentilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

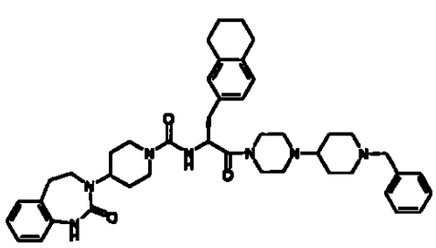
342

(48) 

[(*R*)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

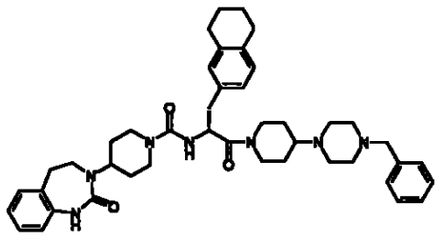
(49) 

[(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

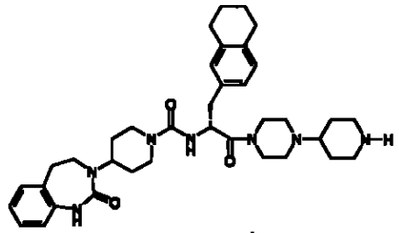
(50) 

[(*R*)-2-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

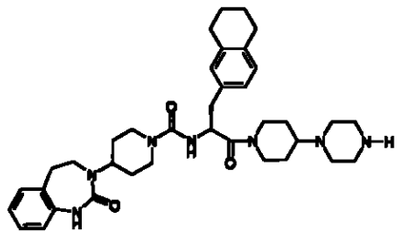
243

(51) 

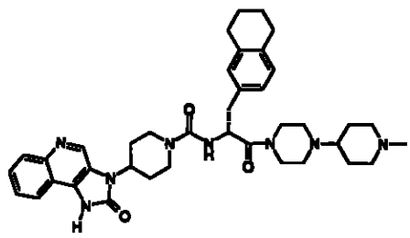
[(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(52) 

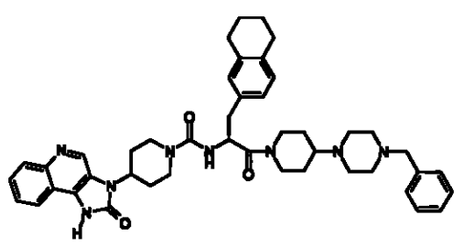
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(53) 

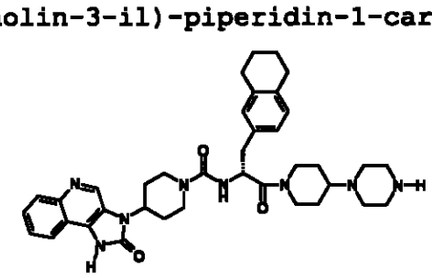
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(54) 

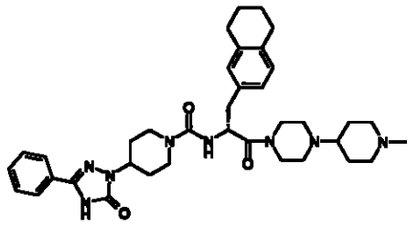
[(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(55) 

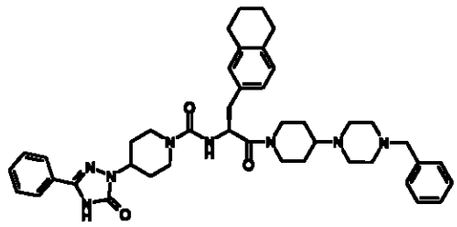
[(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(56) 

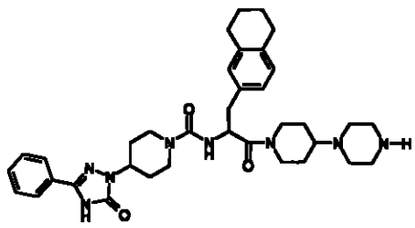
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(57) 

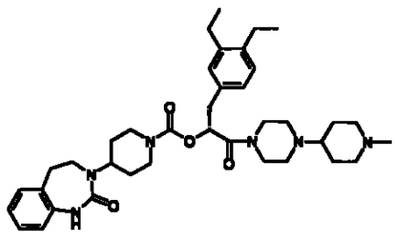
[(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

(58) 

[(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

(59) 

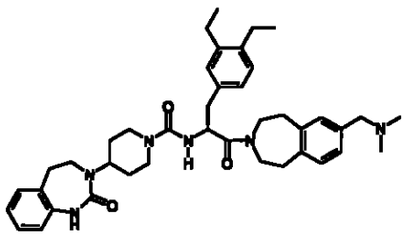
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

(60) 

346

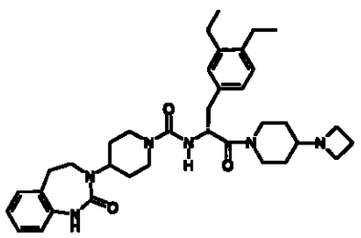
Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(61)



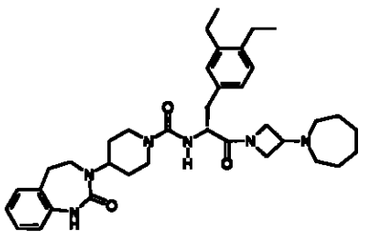
[(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(62)



[(*R*)-2-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

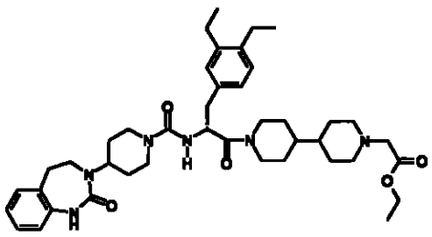
(63)



[(*R*)-2-(3-azepan-1-il-azetidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

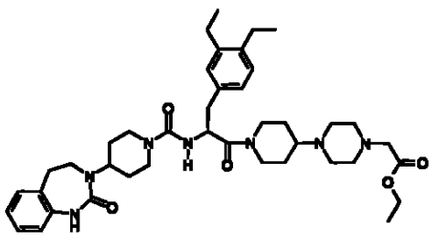
347

(64)



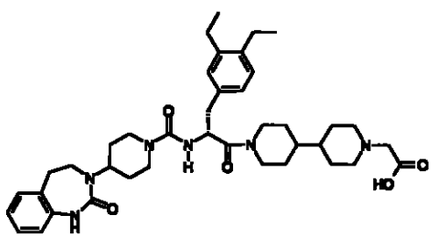
Éster etílico de ácido [1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

(65)



Éster etílico de ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

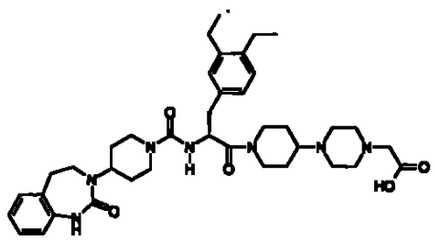
(66)



Ácido [1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

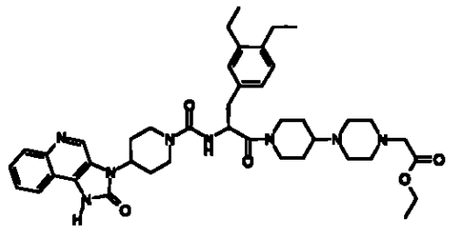
348

(67)



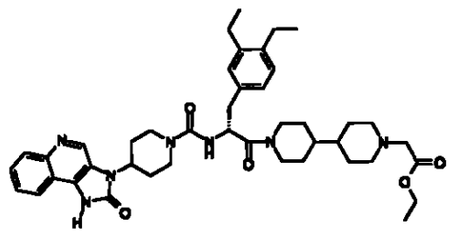
Ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

(68)



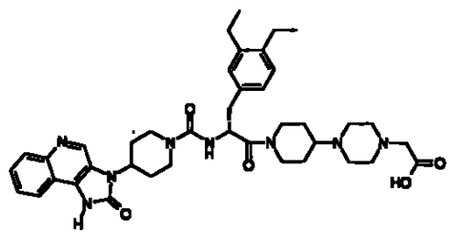
Éster etílico de ácido{4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

(69)

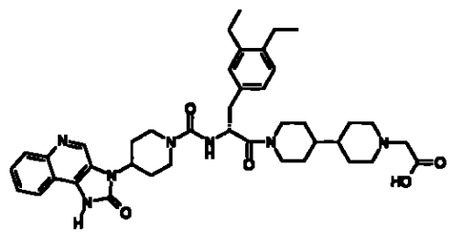


Éster etílico de ácido[1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

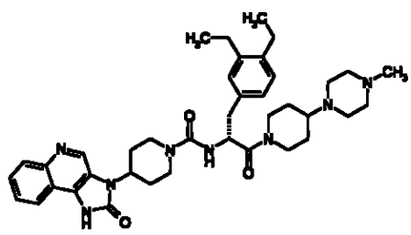
349

(70) 

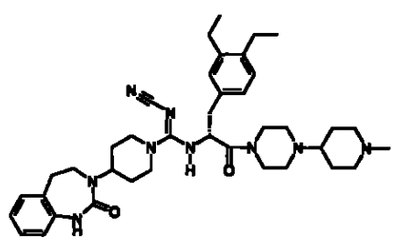
Ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

(71) 

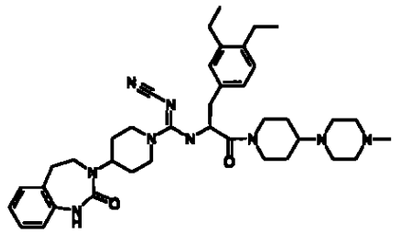
Ácido[1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

(72) 

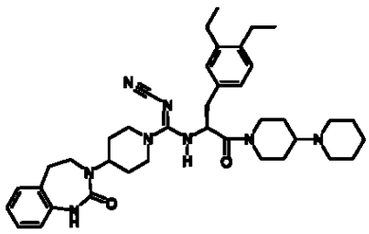
{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(73) 

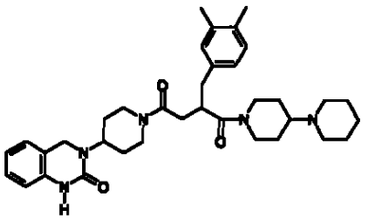
N-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida

(74) 

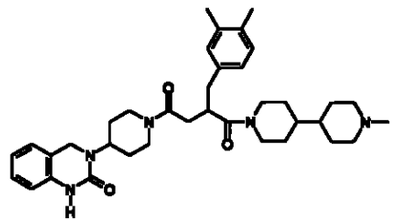
N-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida

(75) 

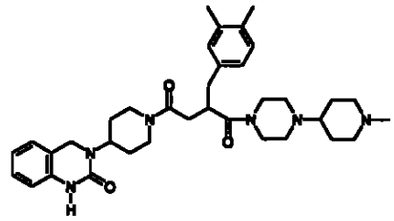
N-[1-[(*R*)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etilamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida

(76) 

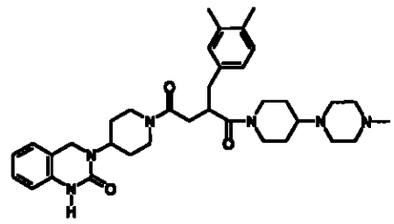
1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(3,4-dimetil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(77) 

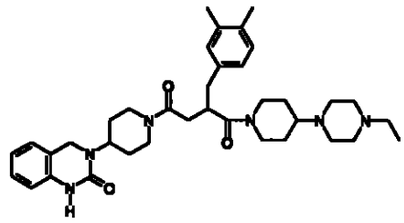
2-(3,4-dimetil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(78) 

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(79) 

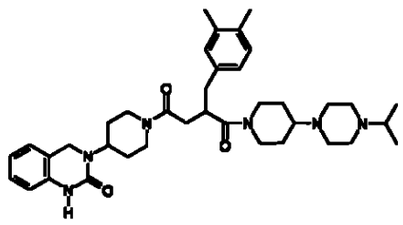
2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(80) 

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

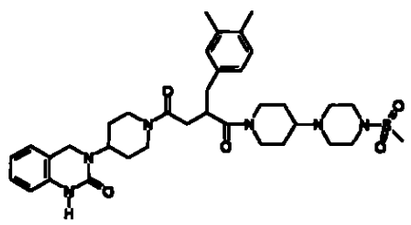
352

(81)



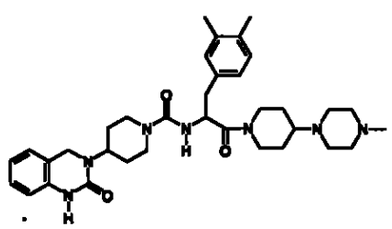
2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(82)



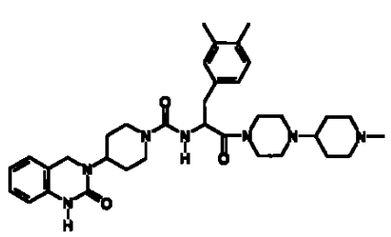
2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(83)



{1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(84)

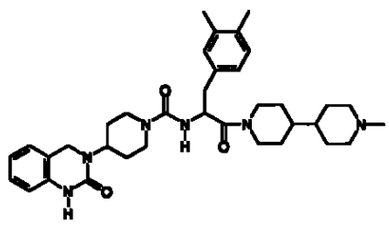


{1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-

353

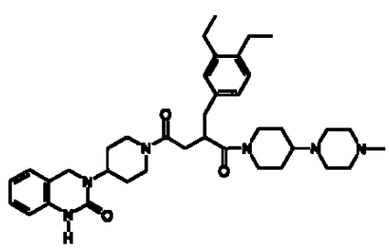
il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(85)



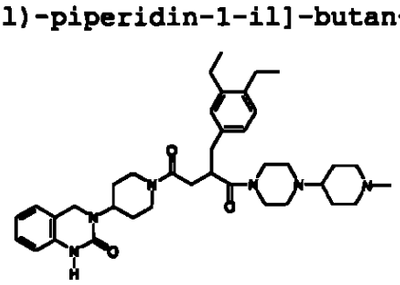
[1-(3,4-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(86)

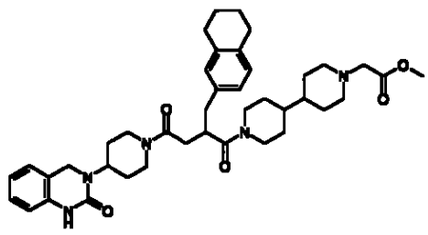


2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(87)

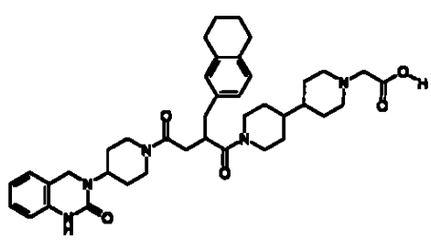


2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

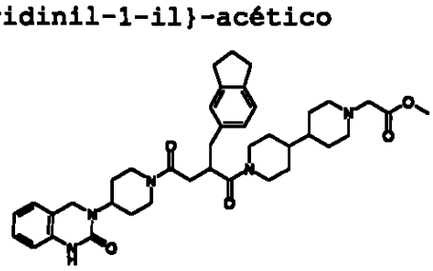
(88) 

354

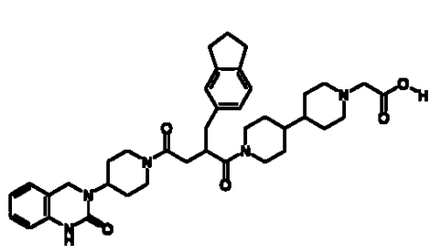
Éster metílico de ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético

(89) 

Ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético

(90) 

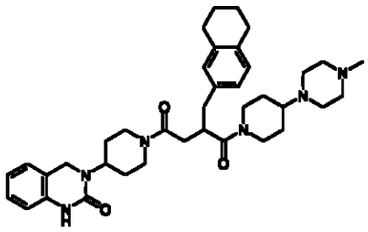
Éster metílico de ácido {1'-{2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(91) 

355

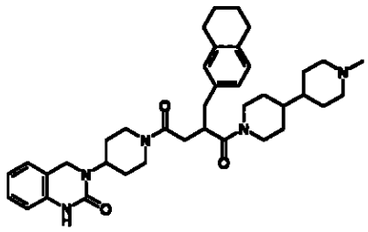
Ácido ((1'-{2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(92)



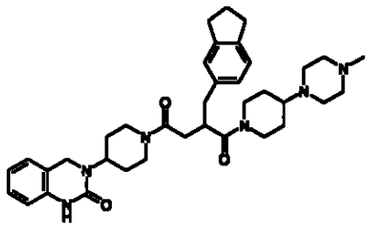
1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona

(93)



1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona

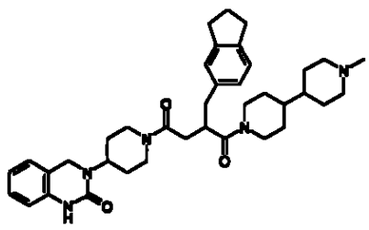
(94)



2-indan-5-ilmetil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

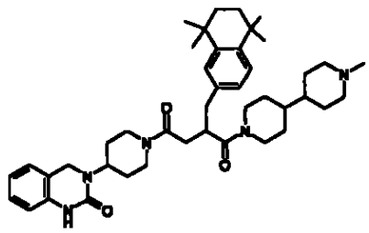
356

(95)



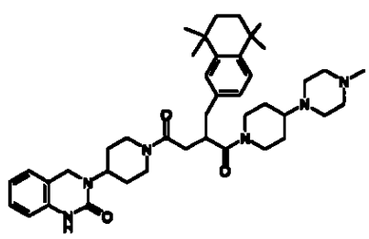
2-indan-5-ilmetil-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(96)



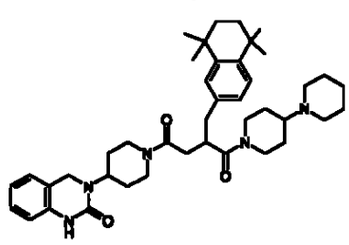
1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona

(97)



1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona

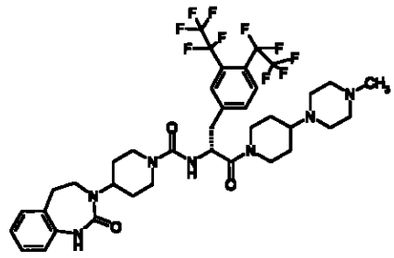
(98)



357

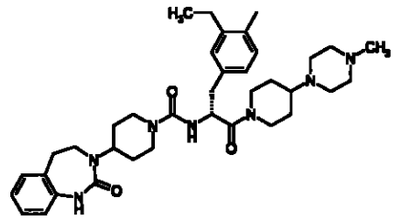
1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona

(99)



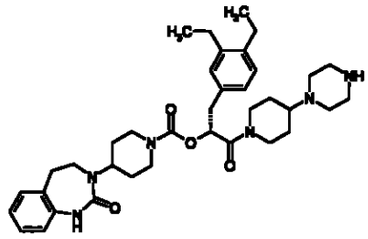
{(*R*)-1-(3,4-bis-pentafluoroetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(100)

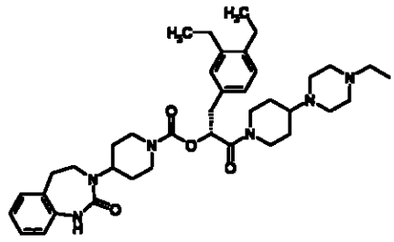


{(*R*)-1-(3-etil-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

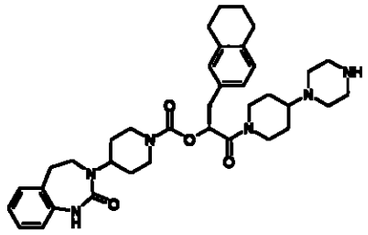
(101)



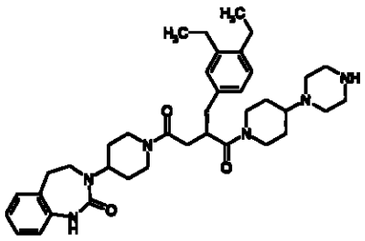
Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(102) 

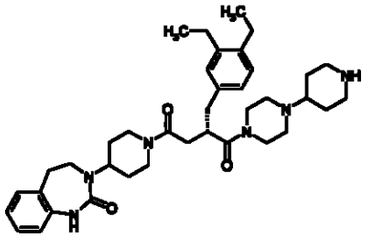
Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(103) 

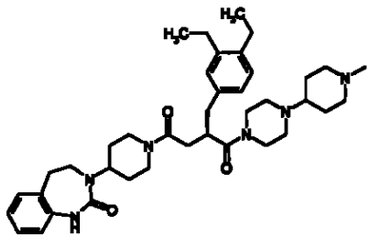
Éster(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(104) 

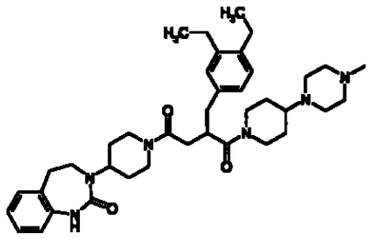
(*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(105) 

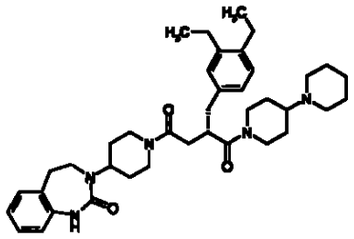
(*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona

(106) 

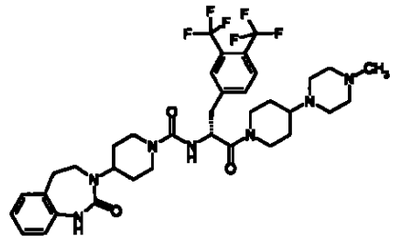
(*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(107) 

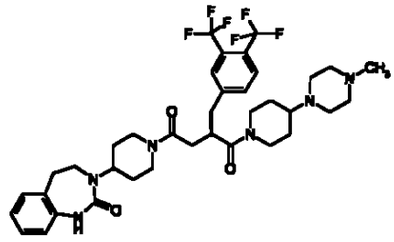
(*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(108) 

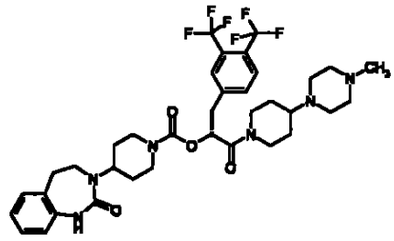
(*S*)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(109) 

{(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

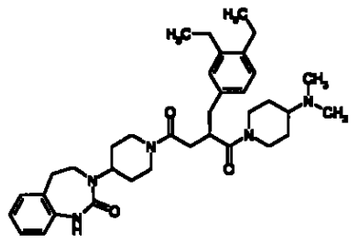
(110) 

(*S*)-2-(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

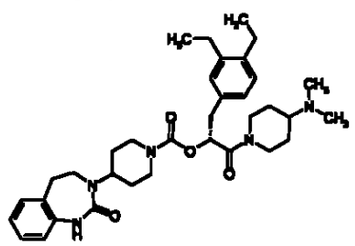
(111) 

Éster (*R*)-1-(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

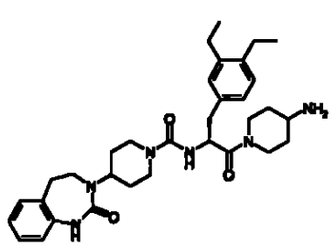
361

(112) 

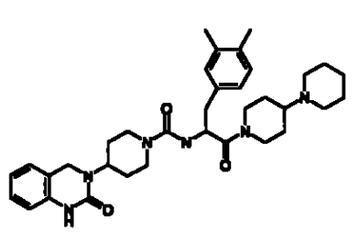
(*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(113) 

Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(114) 

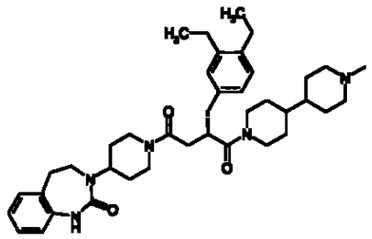
[(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(115) 

362

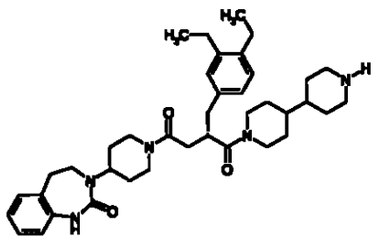
[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dimetil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(116)



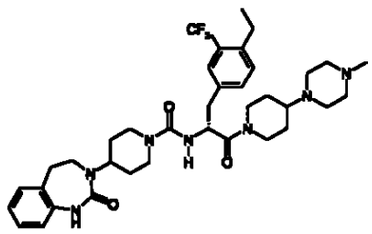
(*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(117)

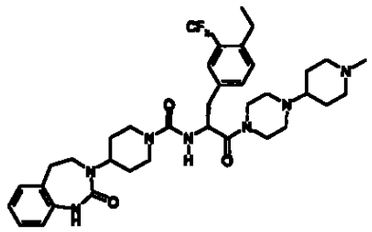


(*S*)-1-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

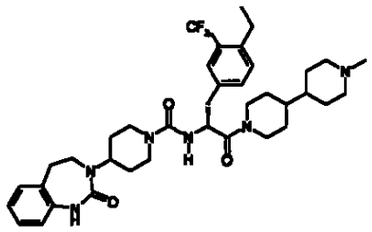
(118)



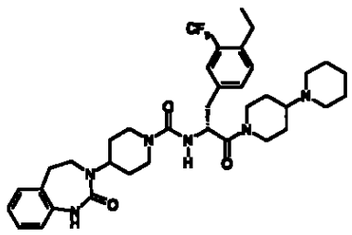
{(*R*)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(119) 

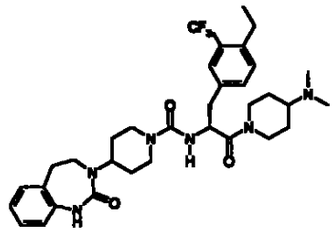
{(*R*)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(120) 

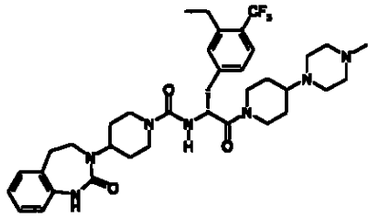
[(*R*)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(121) 

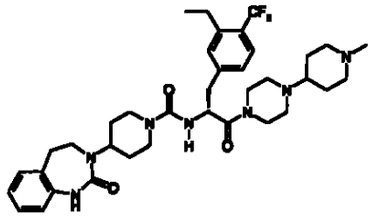
[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(122) 

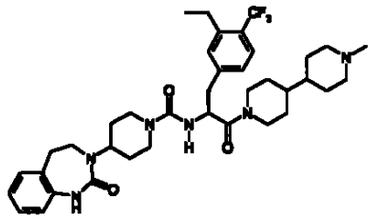
[(*R*)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(123) 

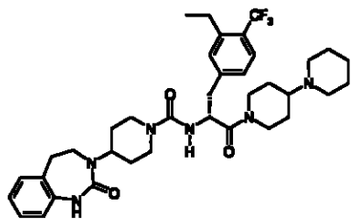
{(*R*)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(124) 

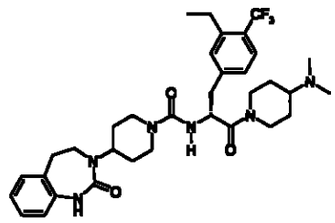
{(*R*)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(125) 

[(*R*)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(126) 

[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(127) 

[(*R*)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

Sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales, siendo particularmente prefridos los compuestos

(1) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(2) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(3) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(4) [2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(5) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(6) {1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(7) {1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(8) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(9) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidini-1-carboxílico,

(10) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(11) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(12) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(13) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(14) [(*R*)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(15) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(16) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(17) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(18) [(*R*)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(19) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(20) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(21) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(22) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(23) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(24) [(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(25) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(26) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(27) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(28) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(29) [(*R*)-2-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(30) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(31) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(32) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(33) [(*R*)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(34) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(35) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(36) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(37) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(38) [(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(39) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(40) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(41) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(42) Éster(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(43) [(*R*)-2-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(44) Ácido{4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(45) Éster etílico de ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(46) Éster etílico de ácido [1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético,

(47) Ácido{4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(48) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(49) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(50) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(51) *N*-[1-[(*R*)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etilamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(52) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(53) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(54) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(55) {1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(56) {1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(57) [1-(3,4-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(58) 2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(59) 2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales.

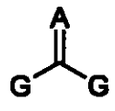
Los compuestos de la fórmula general (I) se preparan según métodos en principio conocidos. Los siguientes procedimientos se han acreditado particularmente para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención:

a) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X significa el átomo de oxígeno o el grupo NH y R^1 a R^3 están definidos como se ha mencionado al comienzo, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función ácido carboxílico libre:
reacción de piperidinas de la fórmula general



, (III)

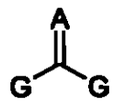
en la que R^1 está definido como se menciona al comienzo,
(i) con derivados de ácidos carbónicos de la fórmula general



, (IV)

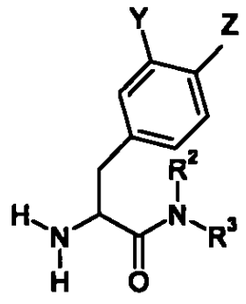
en la que A está definido como se menciona al comienzo y G significa un grupo nucleófugo, preferiblemente el grupo fenoxi, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, tricloro-metoxi o el grupo 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, con la condición de que X signifique el grupo -NH, o

(ii) con derivados de ácido carbónico de la fórmula general



, (IV)

en la que A representa el átomo de oxígeno y G significa un grupo nucleófugo, que puede ser igual o diferente, preferiblemente el átomo de cloro, el grupo p-nitrofenoxi o triclorometoxi, con la condición de que X signifique el átomo de oxígeno,
y con compuestos de la fórmula general



, (V)

en la que X significa un átomo de oxígeno o un grupo -NH e Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con la condición de que R^2 y R^3 no contengan ninguna función ácido carboxílico libre, ninguna función amino alifática, primaria o secundaria libre ni otra función hidroxi libre.

Las reacciones, en principio de dos etapas, se llevan a cabo, por norma general, como un procedimiento en un solo recipiente, a saber preferiblemente de manera que en la primera etapa se hace reaccionar uno de los dos componentes (III) o (V) con cantidades equimolares del derivado de ácido carbónico de la fórmula general (IV) en un disolvente adecuado a baja temperatura, a continuación se agregan cantidades, al menos equimolares, de los otros dos componentes (III) o (V), y la reacción se finaliza a temperatura elevada. Las reacciones con carbonato de bis-(triclorometilo) se llevan a cabo, preferiblemente, en presencia de al menos 2 equivalentes (referido a carbonato de bis-(triclorometilo)) de una base terciaria, por ejemplo de trietilamina, N-etildiisopropilamina, piridina, 1,5-

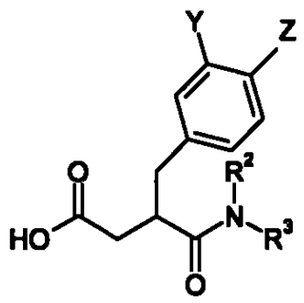
376

diazabiciclo-[4,3,0]-non-5-eno, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]-octano o 1,8-diazabiciclo-[5,4,0]-undec-7-eno. Como disolventes, que deberían ser anhidros, entran en consideración, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o acetonitrilo, en el caso de utilizar carbonato de bis-(triclorometilo), como componente carbonilo se prefieren hidrocarburos clorados anhidros, por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno. Las temperaturas de la reacción se encuentran, para la primera etapa de la reacción, entre -30ºC y +25ºC, preferiblemente entre -5ºC y +10ºC, para la segunda etapa de la reacción, entre +15ºC y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente entre +20ºC y +70ºC (véase también: H. A. Staab y W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, tomo V, págs. 53-93, editorial Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer y R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, págs. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara y H. Ogura, Tetrahedron Letters 24(42), 4569-4572 (1983)); S.R. Sandler y W. Karo en "Organic Functional Group Preparations", vol. II, págs. 223-245, Academic Press, Nueva York 1971).

(b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X significa el grupo metileno y R^1 a R^3 están definidos como se ha mencionado al comienzo, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función amino alifática, primaria o secundaria libre:

acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general

377



, (VI)

en la que Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con una piperidina de la fórmula general



, (III)

en la que R^1 posee los significados mencionados al comienzo.

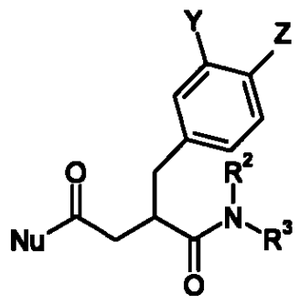
El acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente con el empleo de procedimientos conocidos por la Química de los Péptidos (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2), empleándose, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N-N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N-N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP). Mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o de 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOObt) se puede elevar la velocidad de reacción. Los acoplamientos se llevan a cabo normalmente con proporciones equimolares de los componentes de acoplamiento, así como del reactivo de acoplamiento, en disolventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas a

base de éstos, y a temperaturas entre -30ºC y +30ºC, preferiblemente entre -20ºC y +25ºC. En la medida en que sea necesario, como base auxiliar adicional se prefiere N-etildiisopropilamina (DIEA) (base de Hünig).

Como otro procedimiento de acoplamiento para la síntesis de compuestos de la fórmula general (I) se emplea el denominado "procedimiento del anhídrido" (véase también: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", editorial Springer 1988, págs. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", editorial Springer 1984, págs. 21-27). Preferiblemente, el "procedimiento del anhídrido mixto" se emplea en la variante según Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), en la que, con empleo de éster isobutílico de ácido clorocarbónico y en presencia de bases tales como 4-metilmorfolina o 4-etilmorfolina, se obtiene el anhídrido mixto a partir del ácido carboxílico de la fórmula general (VI) a acoplar y del éster monoisobutílico de ácido carbónico. La preparación de este anhídrido mixto y el acoplamiento con aminas se efectúa en un procedimiento en un solo recipiente con empleo de los disolventes precedentemente mencionados y a temperaturas entre -20 y +25ºC, preferiblemente entre 0 y +25ºC.

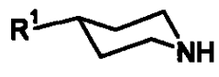
(c) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X significa el grupo metileno y R^1 a R^3 están definidos como se ha mencionado al comienzo, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función amino alifática, primaria o secundaria libre:
acoplamiento de un compuesto de la fórmula general

379



, (VII)

en la que Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con la condición de que R^2 y R^3 no contengan ninguna amina primaria o secundaria libre y Nu significa un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfoniloxi con 1 a 10 átomos de carbono en la parte de alquilo, un grupo fenilsulfoniloxi o naftilsulfoniloxi eventualmente mono-, di- o tri-sustituido con átomos de cloro o bromo, con grupos metilo o nitro, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, un grupo 1H-pirazol-1-ilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo en el esqueleto de carbono, un grupo 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, un grupo vinilo, propargilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, piranilo o piridinilo, un grupo dimetilaminiloxi, 2(1H)-oxopiridin-1-il-oxi, 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, ftalimidiloxi, 1H-benzo-triazol-1-iloxi o azida,
con una piperidina de la fórmula general



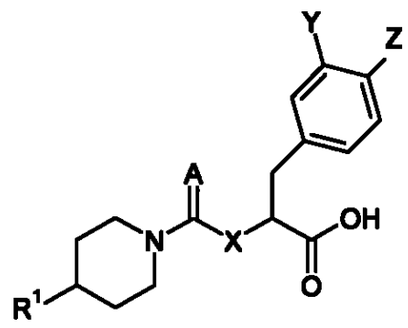
, (III)

en la que R^1 está definido como se ha mencionado al comienzo.

La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de Schot-

ten-Baumann o condiciones de Einhorn, es decir los componentes se hacen reaccionar en presencia de al menos un equivalente de una base auxiliar a temperaturas entre -50ºC y +120ºC, preferiblemente -10ºC y +30ºC, y eventualmente en presencia de disolventes. Como bases auxiliares entran preferiblemente en consideración hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, acetatos de metales alcalinos, por ejemplo acetato de sodio o potasio, así como aminas terciarias, por ejemplo piridina, 2,4,6-trimetilpiridina, quinolina, trietilamina, N-etil-diisopro-pilamina, N-etil-diciclohexilamina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-undec-7-eno, como disolventes entran en consideración, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos; si como bases auxiliares se utilizan hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, carbonatos o acetatos de metales alcalinos, a la mezcla de reacción también se la puede añadir agua como co-disolvente.

(d) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que todos los radicales están definidos como se menciona al comienzo:
acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general



, (VIII)

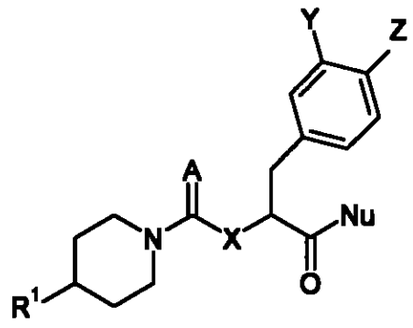
en la que todos los radicales están definidos como se menciona al comienzo, con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función amino alifática, primaria o secundaria libre.

El acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente con el empleo de procedimientos conocidos por la Química de los Péptidos (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2), empleándose, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o etil-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N-N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N-N',N'-tetrametiluronio (tBTU) o hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP). Mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o de 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOObt) se puede elevar la velocidad de reacción. Los acoplamientos se llevan a cabo normalmente con proporciones a equimolares de los componentes de acoplamiento así como del reactivo de acoplamiento en disolventes tales como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas a base de éstos y a temperaturas entre -30 y +30ºC,

preferiblemente entre -20 y +25ºC. En la medida en que sea necesario, como base auxiliar adicional se prefiere N-etil-diisopropilamina (DIEA) (base de Hünig).

Como otro procedimiento de acoplamiento para la síntesis de compuestos de la fórmula general (I) se emplea el denominado "procedimiento del anhídrido" (véase también: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", editorial Springer 1988, págs. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", editorial Springer 1984, págs. 21-27). Preferiblemente, el "procedimiento del anhídrido mixto" se emplea en la variante según Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), en la que, con empleo de éster isobutílico de ácido clorocarbónico y en presencia de bases tales como 4-metilmorfolina o 4-etilmorfolina se obtiene el anhídrido mixto a partir del ácido carboxílico de la fórmula general (VIII) a acoplar y del éster monoisobutílico de ácido carbónico. La preparación de este anhídrido mixto y el acoplamiento con las aminas de la fórmula general HNR^2R^3 se efectúa en un procedimiento en un solo recipiente con empleo de los disolventes precedentemente mencionados y a temperaturas entre -20ºC y +25ºC, preferiblemente entre 0ºC y +25ºC.

(e) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que R^1 está como se ha mencionado al comienzo, con la condición de que no esté contenida ninguna función amino primaria o secundaria libre:
acoplamiento de un compuesto de la fórmula general



, (IX)

en la que todos los radicales están definidos como se menciona al comienzo y Nu significa un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfoniloxi con 1 a 10 átomos de carbono en la parte de alquilo, un grupo fenilsulfoniloxi o naftilsulfoniloxi eventualmente mono-, di- o tri-sustituido con átomos de cloro o bromo, con grupos metilo o nitro, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, un grupo 1H-imidazol-1-ilo, un grupo 1H-pirazol-1-ilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos metilo en el esqueleto de carbono, un grupo 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, un grupo vinilo, propargilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, piranilo o piridinilo, un grupo dimetilaminiloxi, 2(1H)-oxopiridin-1-il-oxi, 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, ftalimidiloxi, 1H-benzo-triazol-1-iloxi o azida,

con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con la condición de que no estén contenidas ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función amino alifática, primaria o secundaria libre.

La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de Schotten-Baumann o condiciones de Einhorn, es decir los componentes se hacen reaccionar en presencia de al menos un equivalente de una base auxiliar a temperaturas entre -50IC y

+120ºC, preferiblemente entre -10ºC y +30ºC, y eventualmente en presencia de disolventes. Como bases auxiliares preferiblemente en consideración hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, acetatos de metales alcalinos, por ejemplo acetato de sodio o potasio, así como aminas terciarias, por ejemplo piridina, 2,4,6-trimetilpiridina, quinolina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-etildiciclohexilamina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, como disolventes entran en consideración, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilace-tamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos; si como bases auxiliares se utilizan hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, carbonatos o acetatos de metales alcalinos, a la mezcla de reacción también se la puede añadir agua como co-disolvente.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención contienen uno o varios centros de quiralidad. Por ejemplo, si están presentes dos centros de quiralidad, entonces los compuestos pueden presentarse en forma de dos pares de antípodas diastereoisómeros. La invención abarca a los isómeros individuales al igual que a sus mezclas.

La separación de los respectivos diastereoisómeros se consigue en virtud de sus diferentes propiedades físico-químicas, por ejemplo por cristalización fraccionada a partir de disolventes adecuados, por cromatografía líquida a alta presión o cromatografía en columna con empleo de fases quirales o, preferiblemente, fases estacionarias aquirales.

La separación de los racematos que caen bajo la fórmula general (I) se consigue, por ejemplo, por HPLC en fases estacionarias quirales adecuadas (por ejemplo Chiral

AGP, Chiralpak AD). Racematos que contienen una función de carácter básico o ácido se pueden separar también a través de las sales diastereoisómeras y ópticamente activas que forman en la reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)-tartárico, ácido (+)- o (-)-diacetiltartárico, tartrato de (+)- o (-)-monometilo o ácido (+)- o (-)-canfosulfónico, o bien de una base opticamente activa, por ejemplo con (R)-(+)-1-feniletilamina, (S)-(-)-1-feniletilamina o (S)-brucina.

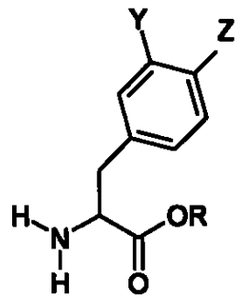
Según un procedimiento habitual para la separación de isómeros, el racemato de un compuesto de la fórmula general (I) se hace reaccionar con uno de los ácidos o bases ópticamente activos precedentemente indicados en cantidad equimolar en un disolvente, y las sales cristalinas, diastereoisómeras y ópticamente activas obtenidas se separan aprovechando su distinta solubilidad. Esta reacción puede llevarse a cabo en cualquier tipo de disolventes, en tanto éstos presenten una diferencia suficiente en relación con la solubilidad de las sales. Preferiblemente, se utilizan metanol, etanol o sus mezclas, por ejemplo en una relación en volumen 50:50. Acto seguido, cada una de las sales ópticamente activas se disuelve en agua, se neutraliza cuidadosamente con una base tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o con un ácido adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico diluido o ácido metanosulfónico acuoso y, con ello, se obtiene el correspondiente compuesto libre en la forma (+) o (-).

En cada caso sólo el enantiómero (R) o (S) o bien una mezcla de dos compuestos ópticamente activos y diastereoisómeros que caen dentro de la fórmula general (I) se obtiene también llevando a cabo las síntesis antes descritas en cada caso con un componente de la reacción configurado en (R) o (S) adecuado.

Los compuestos de partida de la fórmula general (III) se obtienen, en la medida en que no sean conocidos por la

bibliografía o incluso adquiribles en el comercio, de manera correspondiente a los procedimientos indicados en los documentos WO 98/11128 y DE 199 52 146. Los compuestos de partida de la fórmula general (IV) son adquiribles en el comercio. Compuestos de la fórmula general (V) se pueden preparar según métodos habituales para el químico de péptidos a partir de fenilalaninas protegidas y aminas de la fórmula general HNR^2R^3.

Los derivados de fenilalanina, necesarios para la preparación de los compuestos de la fórmula general (V) ópticamente puros, pueden prepararse mediante separación del racemato a partir de los compuestos de la fórmula general

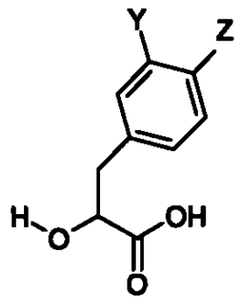


, (X)

en la que Y y Z están definidos como se menciona al comienzo y R representa un grupo alquilo no ramificado, preferiblemente el grupo metilo o etilo.

Esta separación del racemato se puede llevar a cabo con ayuda de métodos enzimáticos, transformándose únicamente un enantiómero del racemato y separando luego la mezcla resultante, con ayuda de métodos físico-químicos, preferiblemente con ayuda de métodos cromatográficos. Un sistema de enzimas adecuado para esta etapa lo representa la enzima Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd). Los compuestos de la fórmula general (X) pueden entonces transformarse en los compuestos de la fórmula general (V) puros en cuanto a los enantiómeros con métodos habituales para los químicos de péptidos.

En el caso de que el grupo X en compuestos de la fórmula general (V) represente el átomo de oxígeno, los ácidos hidroxicarboxílicos necesarios para la síntesis de la fórmula general



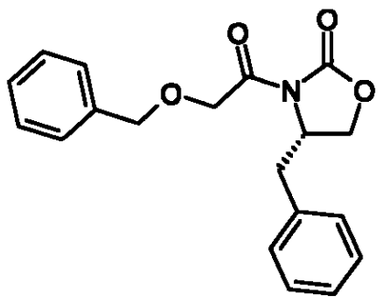
, (XI)

en la que Y y Z están definidos como se menciona al comienzo, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general (X), con la condición de que R represente el átomo de hidrógeno.

Se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (XI) mediante diazotización de compuestos de la fórmula general (X) con un reactivo de diazotización adecuado, preferiblemente nitrito de sodio en un medio ácido. En el caso de emplear compuestos puros en cuanto a los enantiómeros, se obtienen los correspondientes compuestos de ácidos hidroxicarboxílicos puros en cuanto a los enantiómeros, discurriendo la reacción bajo conservación de la configuración.

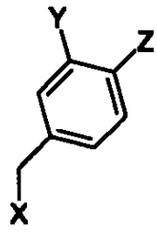
Otro acceso a compuestos de la fórmula general (XI) consiste en la alquilación del compuesto

388



, (XII)

con cloruros de bencilo, bromuros de bencilo o yoduros de bencilo correspondientemente sustituidos de la fórmula general



, (XIII)

en la que X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, en analogía a métodos conocidos por la bibliografía (Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitte y Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]).

Los productos diastereoisómeros resultantes pueden separarse entonces con ayuda de métodos físico-químicos, preferiblemente con ayuda de métodos cromatográficos. La separación hidrolítica del agente auxiliar quiral, el acoplamiento con aminas de la fórmula general HNR^2R^3 y la separación del grupo protector de bencilo abre asimismo un acceso a compuestos de ácido hidroxicarboxílico puros en cuanto a los enantiómeros de la fórmula general (V).

Los compuestos de partida de la fórmula general (VI) se obtienen, por ejemplo, por reacción de aminas de la fórmula general HNR^2R^3 con ácidos 2-(alcoxicarbonilmetil)-3-aril-propanoicos y subsiguiente separación hidrolítica del

grupo alquilo. Los ácidos 2-(alcoxicarbonilmetil)-3-aril-propanoicos necesarios pueden prepararse en analogía a métodos conocidos por la bibliografía (David A. Evans, Leester D. Wu, John J.M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H.B. Ripin y Jason S. Tedrow, J. Org. Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Chen y Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida y Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]). Ácidos carboxílicos de la fórmula general (VIII) se pueden preparar según los procedimientos indicados en el documento WO 98/11128 a partir de materiales de partida generalmente accesibles.

Los compuestos de la fórmula general (I) obtenidos se pueden transformar, en la medida en que contengan funciones de carácter básico adecuadas, en particular para aplicaciones farmacéuticas, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran para ello en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula (I), en el caso de que contengan una función ácido carboxílico, se pueden transformar, en caso deseado, en sus sales por adición con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para la aplicación farmacéutica en sus sales por adición fisiológicamente compatibles. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, ciclohexilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y tri-etanolamina.

La presente invención se refiere a racematos en la medida en que los compuestos de la fórmula general (I) sólo posean un elemento de quiralidad. Sin mebargo, la solicitud abarca también los pares de antípodas diastereoisómeros individuales o sus mezclas que se presentan cuando en los compuestos de la fórmula general (I) está presente más de un elemento de quiralidad, así como los enantiómeros ópticamente activos individuales de los que se componen los racematos mencionados.

Asimismo quedan abarcados por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, en las que uno o varios átomos de hidrógeno están intercambiados por deuterio.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas que se remiten a sus propiedades antagonistas de CGRP selectivas. Otro objeto de la invención son medicamentos que contienen estos compuestos, su utilización y su preparación.

Los nuevos compuestos precedentemente mencionados y sus sales fisiológicamente compatibles poseen propiedades antagonistas de CGRP y muestran buenas afinidades en estudios de unión al receptor de CGRP. Los compuestos presentan propiedades antagonistas de CGRP en los sistemas de ensayo farmacológicos descritos a continuación.

Para la determinación de la afinidad de los compuestos precedentemente mencionados a receptores de CGRP humanos y de sus propiedades antagonistas, se llevaron a cabo los siguientes ensayos:

A. Estudios de unión con células SK-N-MC (que expresan el receptor de CGRP humano)

Células SK-N-MC se cultivan en "medio de Eagle

modificado por Dulbecco". Se elimina el medio de cultivos confluentes. Las células se lavan dos veces con tampón PBS (Gibco 041-04190 M) se separan por disolución mediante la adición de tampón PBS mezclado con EDTA al 0,02%, y se aíslan mediante centrifugación. Después de la resuspensión en 20 ml de "solución de sales equilibradas" [BSS (en mM): NaCl 120, KCl 5,4, $NaHCO_3$ 16,2, $MgSO_4$ 0,8, $NaHPO_4$ 1,0, $CaCl_2$ 1,8, D-glucosa 5,5, HEPES 30, pH 7,40] las células se centrifugan dos veces a 100 x g y se resuspenden en BSS. Después de la determinación del número de células, las células se homogeneizan con ayuda de una Ultra-Turrax y se centrifugan durante 10 minutos a 3000 x g. El material sobrenadante se desecha y el sedimento se recentrifuga en tampón Tris (Tris 10 mM, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,40), enriquecido con albúmina de suero bovino al 1% y bacitracina al 0,1%) y se resuspende (1 ml/1.000.000 células). El producto homogeneizado se congela a -80ºC. Las preparaciones de membrana son estables, en estas condiciones, durante más de 6 semanas.

Después de la descongelación, el producto homogeneizado se diluye en la relación 1:10 con tampón de análisis (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,40) y se homogeneiza durante 30 segundos con una Ultra-Turrax. 230 µl del producto homogeneizado se incuban durante 180 minutos a la temperatura ambiente con 50 pM de péptidos relacionados con el gen de ^{125}I-yodotirosilo-calcitonina (Amersham) y concentraciones crecientes de las sustancias de ensayo en un volumen total de 250 µl. La incubación se finaliza mediante una filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/B tratados con polietilenimina (al 0,1%) mediante un recolector de células. La radiactividad unida a las proteínas se determina con ayuda de un contador gamma. Como unión no específica se define la radiactividad unida en presencia de 1 µM de CGRP-alfa humana durante la incubación.

El análisis de las curvas de concentración-unión se efectúa con ayuda de una adaptación de las curvas no lineal asistida por ordenador.

Los compuestos mencionados al comienzo muestran en el ensayo descrito valores CI_{50} # 10.000 mM.

B. Antagonismo de CGRP en células SK-N-MC

Células SK-N-MC (1 millón de células) se lavan dos veces con 250 µl de tampón de incubación (HEPES de Hanks, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM, BSA al 1%, pH 7,4) y se preincuban a 37IC durante 15 minutos. Después de la adición de CGRP (10 µl) como agonista en concentraciones crecientes (10^{-11} a 10^{-6} M) o, adicionalmente, de sustancia en 3 a 4 concentraciones diferentes se incuba de nuevo durante 15 minutos.

A continuación, el AMPc intracelular se extrae mediante la adición de 20 µl de HCl 1M y centrifugación (2000 x g, 4IC, durante 15 minutos). Los materiales sobrenadantes se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan a -20IC.

Los contenidos en AMPc de las muestras se determinan mediante radioinmunoensayo (firma Amersham) y los valores pA_2 de sustancias de acción antagonista se calculan gráficamente.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran en el modelo de ensayo in vitro descrito propiedades antagonistas de CGRP en un intervalo de dosis entre 10^{-12} y 10^{-5} M.

En virtud de sus propiedades farmacológicas los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles se adecuan, por consiguiente, para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, en particular migraña o dolor de cabeza por acumulación, cefalea y dolor de cabeza crónico. Los

compuestos de acuerdo con la invención se adecuan asimismo para la prevención de dolor de cabeza por migraña durante el fenómeno de pródromo o para la prevención y el tratamiento de dolor de cabeza por migraña que se manifiesta antes o durante la menstruación. Además, los compuestos de acuerdo con la invención influyen también positivamente sobre las siguientes enfermedades: diabetes mellitus no dependiente de insulina ("NIDDM"), enfermedades cardiovasculares, tolerancia a la morfina, enfermedades diarreicas condicionadas por toxina de Clostridium, enfermedades de la piel, en particular lesiones de la piel térmicas y condicionadas por radiaciones, incluidas las quemaduras solares, enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedades inflamatorias de las articulaciones (artritis), inflamaciones neurógenas de la mucosa oral, enfermedades inflamatorias de los pulmones, rinitis alérgica, asma, enfermedades que van acompañadas de un ensanchamiento excesivo de los vasos y de una irrigación sanguínea de los tejidos disminuida condicionada por lo anterior, por ejemplo choque y sepsis o enrojecimientos de la piel. Además de ello, los compuestos de acuerdo con la invención muestran un efecto mitigante sobre estados de dolor en general, en particular en el caso de dolores neuropáticos, tales como, por ejemplo, el síndrome de dolor regional complejo (CRPS), en estados de dolor neuropáticos en el marco de enfermedades neurotóxicas sistémicas, tales como, por ejemplo, diabetes mellitus, así como en el caso de estados de dolor que han de atribuirse a procesos inflamatorios.

La sintomatología de sofocos en mujeres deficientes en estrógenos menopáusicas y provocados por un ensanchamiento de los vasos y un flujo sanguíneo incrementado se ve favorablemente influenciada de forma preventiva, de forma terapéutica aguda mediante los antagonistas de CGRP de la presente aplicación, distinguiéndose esta intervención terapéutica antes de la sustitución hormonal por una defi-

394

ciencia en efectos secundarios.

La dosificación necesaria para conseguir un efecto correspondiente asciende, convenientemente en el caso de administración intravenosa o subcutánea, a 0,0001 hasta 3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal y, en el caso de administración oral, nasal o por inhalación, a 0,01 hasta 10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal, en cada caso 1 a 3 veces al día.

En la medida en que el tratamiento con antagonistas de CGRP y/o inhibidores de la liberación de CGRP se efectúe adicionalmente a una sustitución habitual de hormonas, se aconseja una disminución de las dosificaciones precedentemente indicadas, pudiendo ascender entonces la dosificación a 1/5 de los límites inferiores precedentemente indicados hasta 1/1 de los límites superiores precedentemente indicados.

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención se pueden administrar solos o, eventualmente, en combinación con otras sustancias activas, para el tratamiento de migraña, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, transdermal u oral, siendo adecuadas para la inhalación, en particular, formulaciones en aerosol. Las combinaciones se pueden administrar simultánea o secuencialmente.

Clases de sustancias activas imaginables como participantes en la combinación son, por ejemplo, antieméticos, procinéticos, neurolépticos, antidepresivos, antagonistas de neuroquinina, anticonvulsivos, antagonistas del receptor H1 de histamina, antimuscarínicos, bloqueadores β, agonistas α y antagonistas α, ergotalcaloides, analgésicos débiles, antiflogísticos no esteroidales, corticosteroides, antagonistas del calcio, agonistas de 5-$HT_{1B/1D}$ u otros agentes anti-migraña que, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales inertes, por

395

ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas pueden ser incorporados en preparados galénicos habituales tales como tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios.

Para las combinaciones antes mencionadas entran, por consiguiente, en consideración como otras sustancias activas, por ejemplo antiflogísticos no esteroides acclofenac, acemetacina, ácido acetilsalicílico, azatioprina, diclofenac, diflunisal, fenbufen, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, leflunomida, lornoxicam, ácido mefenamínico, naproxen, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, zomepirac, o sus sales farmacéuticamente compatibles, así como meloxicam, y otros inhibidores de COX_2 selectivos tales como, por ejemplo, rofexicob y celexicob.

Además, pueden utilizarse ergotamina, dihidroergotamina, metoclopramid, domperidon, difenhidramina, ciclizina, prometazina, clorpromazina, vigabatrin, timolol, isomethepteno, pizotifen, botox, gabapentina, topiramat, riboflavina, montelucast, lisinopril, procloroperazina, dexametasona, flunarizina, dextropropoxifeno, meperidina, metoprolol, propranolol, nadolol, atenolol, clonidina, indoramina, carbamazepina, fenitoína, volproato, amitriptilina, lidocaína o diltiazen y otros agonistas de $5\text{-}HT_{1B/1D}$ tales como, por ejemplo, almotriptan, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan y zolmitriptan.

La dosis para estas sustancias activas asciende en este caso convenientemente a 1/5 de la dosificación más baja

habitualmente aconsejada hasta 1/1 de la dosificación normalmente aconsejada, es decir, por ejemplo a 20 hasta 100 mg de sumatriptan.

Otro objeto de la invención es la utilización de los compuestos de acuerdo con la invención como valiosos coadyuvantes para la producción y purificación (por cromatografía de afinidad) de anticuerpos así como, después de un marcaje radiactivo adecuado, por ejemplo mediante valoración de precursores adecuados, por ejemplo por hidrogenación catalítica con tritio o reemplazo de átomos de halógeno por tritio, en análisis RIA y ELISA y como coadyuvantes de diagnóstico o analíticos en la investigación de neurotransmisores.

Parte experimental

Para los compuestos preparados se presentan, por norma general, espectros de IR, ^{1}H-RMN y/o de masas. Si no se indica de otro modo, los valores de R_f se determinan utilizando placas acabadas de CCD de gel de sílice 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, nl de artículo 1.05714) sin saturación en la cámara. Los valores de R_f, calculados bajo la denominación Alox, se determinan utilizando placas acabadas de CCD de óxido de aluminio 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, nl de artículo 1.05713) sin saturación en la cámara. Las relaciones indicadas en el caso de los agentes eluyentes se refieren a unidades en volumen de los respectivos disolventes. Las unidades en volumen indicadas en el caso de NH_3 se refieren a una solución concentrada de NH_3 en agua.

Si no se establece de otro modo, las soluciones de ácidos, bases y sales, utilizadas en las elaboraciones de las soluciones de reacción, son sistemas acuosos de las concentraciones indicadas.

Para las purificaciones cromatográficas se utiliza gel de sílice de la firma Millipore (Matrex7, 35-70 µm). Para

las purificaciones cromatográficas se utiliza Alox (E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63 - 200 µm, nl de artículo 1-01097.9050).

Los datos de HPLC indicados se miden bajo los parámetros recogidos seguidamente:
Columna analítica: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (enlace estable) - C18; 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de la columna: 30ºC; caudal: 0,8 ml/min; volumen de inyección: 5 µl; detección a 254 nm

Método A:

Tiempo (min)	Porcentaje en volumen de agua (con ácido fórmico al 0,1%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%)
0	90	10
9	10	90
10	10	90
11	90	10

En el caso de las purificaciones por HPLC preparativas se utilizan, por norma general, los mismos gradientes que se utilizaron para el cálculo de los datos analíticos por HPLC. La recolección de los productos se efectuó de forma dirigida por la masa, las fracciones con contenido en productos se reunieron y liofilizaron.

En el caso de que falten datos más precisos con respecto a la configuración, queda abierto si se trata de enantiómeros puros o si se ha iniciado una racemización parcial o incluso completa.

En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

398

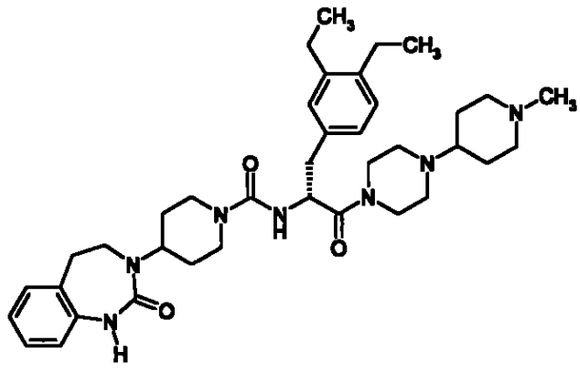
abs.	absoluto
Boc	terc.-butoxicarbonilo
CDI	N,N-carbonidiimidazol
CDT	1,1'-carbonildi-(1,2,4-triazol)
Cyc	ciclohexano
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	éster etílico de ácido acético
EtOH	etanol
h	hora
semiconc.	semiconcentrado
HCl	ácido clorhídrico
HOAc	ácido acético
HOBt	1-hidroxibenzotriazol-hidrato
i. vac.	in vacuo (en vacío)
KOH	hidróxido de potasio
conc.	concentrado
MeOH	metanol
NaCl	cloruro de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
org.	orgánico
PE	éter de petróleo
TA	temperatura ambiente
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
terc.	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

399



1a) Ácido 3,4-dietilbenzoico

A una solución, enfriada con hielo, de 394,8 g (9,87 mol) de NaOH en 3,3 l de agua se añadieron lentamente, gota a gota, 152,8 ml (3,0 mol) de bromo. A continuación, a esta solución se añadió gota a gota, a 10ºC, una solución a base de 174 g (0,99 mol) de 1-(3,4-dietil-fenil)-etanona en 400 ml de 1,4-dioxano. Se continuó agitando durante 2 h a TA, el bromoformo resultante se separó y la fase acuosa se lavó dos veces, en cada caso con 400 ml de dietiléter y se ajustó a pH - 3 con HCl semiconcentrado. El producto precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se recristalizó en PE. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 100,0 g (57% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 177

1b) 3,4-(dietil-fenil)-metanol

A la suspensión a base de 20,8 g (0,55 mol) de hidruro de litio y aluminio en 1500 ml de THF se añadió gota a gota, a TA, una solución de 90 g (0,51 mol) de ácido 3,4-dietilbenzoico en 300 ml de THF. La mezcla se agitó durante 30 min a TA y se calentó durante 1 h a reflujo. Bajo enfriamiento con hielo se añadieron gota a gota cuidadosamente 15 ml de NaOH al 20% y, a continuación, tal

cantidad de agua hasta que se formó un precipitado granular. El precipitado se filtró con succión, se lavó dos veces con THF y los filtrados se concentraron a presión reducida. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 75,0 g (90% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 163

1c) 4-bromometil-1,2-dietil-benceno

A la solución de 81,0 g (0,49 mol) de 3,4-(dietil-fenil)-metanol en 500 ml de dietiléter se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 16,1 ml (0,17 mol) de tribromuro de fósforo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 30ºC, se vertió cuidadosamente sobre hielo, se neutralizó mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ y se extrajo hasta agotamiento con dietiléter. Los extractos en dietiléter reunidos se secaron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 104,0 g (92%) de un aceite que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

EI-MS: M^+ 226/228 (Br)

1d) Amida de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propiónico

En un matraz de tres bocas, bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo, 500 ml de THF se mezclaron con 250 ml de una solución 1 molar de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (250 mmol) y 15,4 g (64,1 mmol) de (1S,2S)-pseudoefedrina-glicinamida-hidrato. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 0ºC, se combinó lentamente con 15,4 g (67,1 mmol) de 4-bromometil-1,2-dietil-benceno, disueltos en 10 ml de THF, y se continuó agitando durante 2 h a 0ºC. Bajo enfriamiento con hielo se añadieron gota a gota 10 ml de agua y 6 ml de HCl semiconcentrado, se agitó durante otros 20 minutos y se alcalinizó con solución amoniacal concentrada. La mezcla de reacción se extrajo hasta

401

agotamiento con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron a presión reducida. El residuo remanente se purificó sobre gel de sílice. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido.

Rendimiento: 7,4 g (31% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 369

1e) Ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

Una mezcla a base de 7,8 g (21,2 mmol) de amida de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propiónico, 50 ml de agua y 50 ml de 1,4-dioxano se calentó a reflujo durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo remanente se mezcló agitando con EtOH y se filtró con succión. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 4,0 g (85% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 222; $(M-H)^-$ 220

R_f: 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1f) Ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

Una mezcla a base de 4,0 g (18,1 mmol) de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico, 4,2 g (39,2 mmol) de Na_2CO_3, 100 ml de agua y 25 ml de THF se combinó, bajo enfriamiento con hielo, con 5,0 g (22,2 mmol) de dicarbonato de di-terc.-butilo, disueltos en 25 ml de THF. Se continuó agitando durante 30 min bajo enfriamiento con hielo y durante 3 h a TA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo repetidamente con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con solución de K_2CO_3 al 15% y las fases acuosas reunidas se acidificaron con solución de $KHSO_4$ 1 M y se extrajeron hasta agotamiento con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre

$MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 4,9 g (84% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 320

R_f: 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1g) Éster terc.-butílico de ácido {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico

Una mezcla a base de 4,9 g (15,25 mmol) de ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico, 5,3 g (16,5 mmol) de TBTU, 2,1 g (15,23 mmol) de HOBt, 17 ml de etildiisopropilamina, 15 ml de DMF y 150 ml de THF se agitaron durante 30 min a TA, se mezclaron con 6,2 g (19,9 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina y se agitó durante otras 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo remanente se mezcló con solución de K_2CO_3 al 15% y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y el residuo remanente se purificó sobre gel de sílice. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 5,0 g (67% del teórico)

ESI-MS: $(M)^+$ 486

R_f: 0,56 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1h) (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

Una mezcla a base de 5,0 g (10,27 mmol) de éster terc.-butílico de ácido {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico, 100 ml de DCM y 20 ml de TFA se agitaron durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida

y el residuo se mezcló con solución de K_2CO_3 al 15% y se extrajo hasta agotamiento con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y concentraron a presión reducida. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 3,6 g (91% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 387
R_f: 0,22 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

1i) {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A la mezcla, enfriada con hielo, a base de 75 ml de THF y 0,80 g (4,63 mmol) de CDT se añadieron lentamente, gota a gota, 1,70 g (4,39 mmol) de (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona, disueltos en 25 ml de THF. Después, se agitó durante 30 min en el baño de hielo y durante otros 45 min a TA, antes de añadir la solución de 1,1 g (4,48 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona en 20 ml de DMF y se calentó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con 50 ml de solución de K_2CO_3 al 15% y se extrajo hasta agotamiento con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, secaron sobre $MgSO_4$, concentraron y purificaron sobre gel de sílice. La cristalización se efectuó en acetona. Se obtuvo el producto deseado en forma de una sustancia sólida cristalina.

Rendimiento: 1,2 g (42% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 658
R_f: 0,28 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico-dimaleinato

---

0,5 g (0,76 mmol) de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,176 g (1,52 mmol) de ácido maleico se suspendieron en 20 ml de acetona y, después de la adición de 5 ml de metanol, se calentaron a reflujo. El precipitado formado después del enfriamiento a temperatura ambiente se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó.

Rendimiento: 0,5 g (74% del teórico)
Punto de fusión: 165ºC (con descomposición)

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico-bencenosulfonato

---

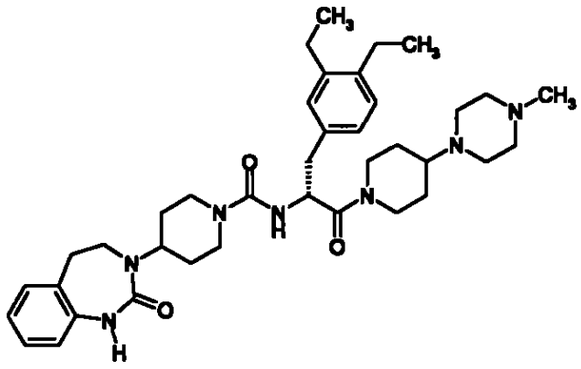
1,0 g (1,52 mmol) de {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,24 g (1,52 mmol) de ácido bencenosulfónico se calentaron a reflujo en 20 ml de isopropanol. A continuación, la solución se enfrió continuamente a lo largo de 3 días desde 50ºC hasta 25ºC, resultando un precipitado cristalino. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con isopropanol y se secó.

Rendimiento: 0,58 g (47% del teórico)
Punto de fusión: 192ºC (con descomposición)

Ejemplo 2

405

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



2a) Éster terc.-butílico de ácido {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico

A una mezcla a base de 3,7 g (11,52 mmol) de ácido (R)-2-terc.-butioxicarbonilamino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico, 3,9 g (12 mmol) de TBTU, 1,7 g (12 mmol) de HOBt y 2,2 g (11,6 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina en 100 ml de THF se añadieron 4,2 ml de etildiisopropilamina, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo remanente se mezcló con solución de Na_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 5,5 g (97% del teórico)

R_f: 0,5 (Alox, DCM/MeOH 30:1)

2b) (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

Una mezcla a base de 5,4 g (11,1 mmol) de éster terc.-butílico de ácido {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico, 100 ml de DCM y 20 ml de TFA se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de Na_2CO_3, se continuó agitando durante 10 min y la fase orgánica se separó a continuación y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó en vacío. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 4,2 g (98% del teórico)

R_f: 0,54 (Alox, DCM/MeOH 19:1)

2c) {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A la mezcla, enfriada con hielo, a base de 150 ml de THF y 1,9 g (11,2 mmol) de CDT se añadieron lentamente gota a gota 4,1 g (10,61 mmol) de (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona, disueltos en 50 ml de THF. Después, se agitó durante 30 min en un baño de hielo y durante otros 45 min a TA antes de añadir la solución de 2,7 g (11,0 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona en 20 ml de DMF y se calentó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con solución de Na_2CO_3 y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, concentraron y purificaron sobre óxido de aluminio. Se obtuvo el producto en forma de un sólido.

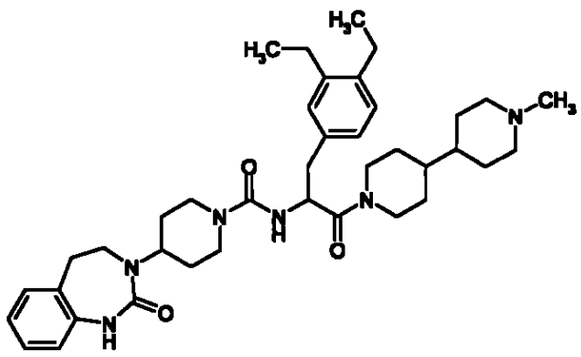
Rendimiento: 4,2 g (60% del teórico)

R_f: 0,32 (Alox, DCM/MeOH 30:1)

407

Ejemplo 3

[1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



3a) Éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(3,4-dietil-bencil)-malónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 200 ml de EtOH absoluto se añadieron en porciones 8,14 g (354 mmol) de sodio y se continuó agitando hasta la disolución completa. A esta solución se añadieron 76,9 g (354 mmol) de éster dietílico de ácido 2-acetilamino-malónico, precipitando la sal de sodio formada. Después de la adición de 150 ml de 1,4-dioxano, se añadió gota a gota a esta suspensión una solución de 80 g (352 mmol) de 4-bromometil-1,2-dietil-benceno en 500 ml de 1,4-dioxano. La solución de reacción se mantuvo durante 2 h a 50ºC y, a continuación, se continuó agitando durante una noche a TA. El disolvente se separó por destilación en vacío y el residuo oleoso se mezcló con agua,

408

precipitando el producto en forma de cristales blancos. Estos se filtraron con succión, se lavaron con agua y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

R_f: 0,35 (gel de sílice, PE/EtOAc 2:1)

3b) Ácido (R,S)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

El producto bruto descrito en el Ejemplo 3a) se disolvió en 250 ml de AcOH y se mezcló con 250 ml de HCl concentrado y 150 ml de agua. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, los disolventes se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se recogió en EtOH y el precipitado resultante se filtró con succión y se continuó lavando con dietiléter.

Rendimiento: 45 g (57% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 222

R_f: 0,35 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/AcOH 90:10:3)

3c) Éster metílico de ácido 2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

41 g (159 mmol) de ácido (R,S)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico se mezclaron con 300 ml de MeOH saturado con HCl y se dejó reposar durante una noche a TA, precipitando el hidrocloruro deseado. Se calentó hasta 50ºC, desprendiéndose HCl, y el producto pasó de nuevo a solución. La solución se concentró en vacío hasta 1/3 del volumen original, el producto precipitado se mezcló agitando con dietiléter, se filtró con succión y se continuó lavando dos veces con dietiléter. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 42 g (97% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 236

R_f: 0,7 (gel de sílice, MeOH)

3d) Éster metílico de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-

409

oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una solución, enfriada hasta 0IC, de 10,5 g (44,6 mmol) de éster metílico de ácido 2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico en 250 ml de THF se añadieron 7,4 g (45 mmol) de CDT y se agitó durante otros 30 min a esta temperatura. A continuación, se efectuó la adición de 10,9 g (44,6 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, manteniéndose la solución de reacción durante otros 20 min a esta temperatura antes de calentarla a reflujo durante 30 min. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se recogió en solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotamiento con dietiléter/EtOAc (1:1) y se secó sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo

R_f: 0,6 (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 6:4)

3e) Ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

26 g del producto bruto descrito en 3d) se disolvieron en 200 ml de EtOH, se mezclaron con 2,3 g (55 mmol) de hidróxido de litio hidrato y se agitaron durante una noche a TA. La solución de reacción se concentró por evaporación en vacío, el residuo se recogió con agua, se extrajo con dietiléter, se acidificó con solución de ácido cítrico y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron en vacío.

Rendimiento: 19 g (75% del teórico)

R_f: 0,1 (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 6:4)

3f) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 500 mg (1,02 mmol) de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico en 50 ml de THF se añadieron 0,3 ml de trietilamina, 323 mg (1,01 mmol) de TBTU, 155 mg (1,01 mmol) de HOBt y 184 mg (1,01 mmol) de metil-[4,4']bipiperidinilo, y se agitó durante 4 h a TA y durante 2 h a 40ºC. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se mezcló agitando con 40 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ y el producto precipitado se filtró con succión, se continuó lavando dos veces con agua y se trituró con EtOH. La sustancia blanca precipitada se filtró con succión y se lavó dos veces con dietiléter.

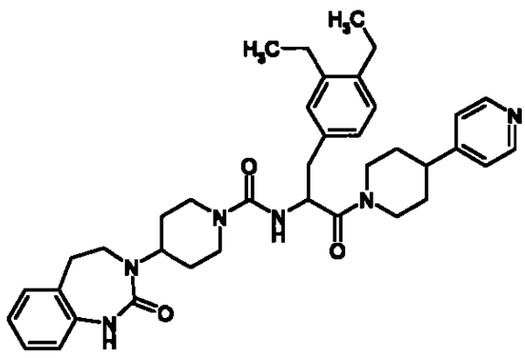
Rendimiento: 420 mg (63% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 657

R_f: 0,45 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 4

[1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-4,4'-bipiperidinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

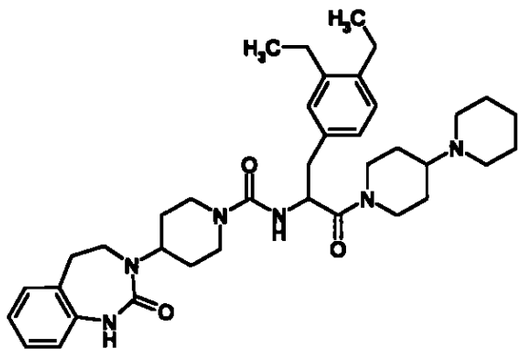


Preparación análoga al Ejemplo 3f), a partir de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[4,4']bipiridinilo.

Rendimiento:	42% del teórico
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 637
R_f:	0,55 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 5

[2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzo-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



412

Preparación análoga al Ejemplo 3f), a partir de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y [1,4']-bipiperidinilo.

Rendimiento: 37% del teórico

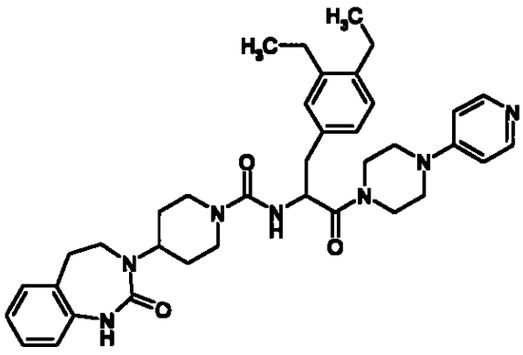
ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f: 0,55 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 6

[1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparación análoga al Ejemplo 3f), a partir de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1-piridin-4-il-piperazina.

Rendimiento: 57% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 638

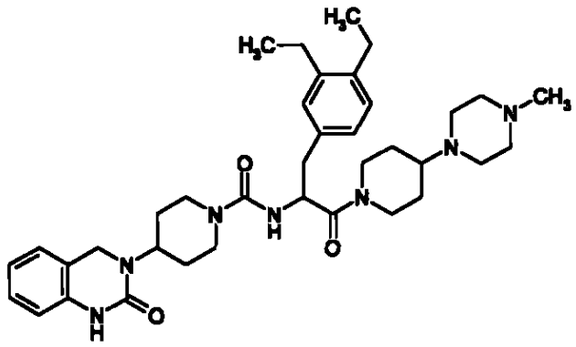
R_f: 0,45 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 7

413

{1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



7a) Éster metílico de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una solución, enfriada con hielo, de 2,95 g (12,54 mmol) de éster metílico de ácido 2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico en 200 ml THF se añadieron 3,3 ml de etildiisopropil-amina y 2,06 g (12,6 mmol) de CDT y se continuó agitando durante 90 min a 0-10ºC. Después se añadieron 20 ml de DMF, se continuó agitando durante otros 30 min, se añadieron 2,91 g (12,6 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, y la suspensión se calentó durante 10 h a reflujo. La reacción se concentró en vacío, se combinó con solución semisaturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotamiento con EtOAc y se secó sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento:	6,0 g (97% del teórico)
R_f:	0,8 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/AcOH 30:10:1)

7b) Ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-

2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

El producto bruto (6,0 g, 11,84 mmol), descrito en 7a), se dispuso en 120 ml de MeOH, se mezcló con 40 ml de NaOH 1 M (40 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con 150 ml de agua y 40 ml de HCl 1 M, se extrajo hasta agotamiento con DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se mezcló triturando con diisopropiléter y se filtró con succión.

Rendimiento: 3,5 g (62% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 479
R_f: 0,5 (gel de sílice, PE/EtOAc/AcOH 70:30:3)

7c) {1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 500 mg (1,05 mmol) de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico en 100 ml de THF se añadieron 336 mg (1,05 mmol) de TBTU, 161 mg (1,05 mmol) de HOBt, 0,75 ml de trietilamina y 192 mg (1,05 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, y se agitó durante 4 h a TA y durante 2 h a 40ºC. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se recogió en 40 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotamiento con EtOAc y se secó sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, MeOH/NH_3 100:3).

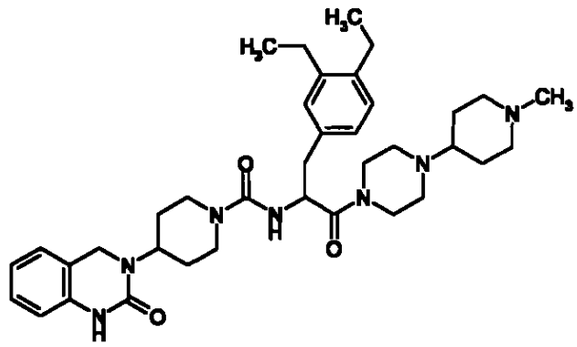
Rendimiento: 350 mg (52% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 644
R_f: 0,3 (gel de sílice, MeOH/NH_3 100:3)

415

Ejemplo 8

{1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



A una solución de 500 mg (1,05 mmol) de ácido 3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico en 100 ml de THF se añadieron 336 mg (1,05 mmol) de TBTU, 161 mg (1,05 mmol) de HOBt, 1,02 ml de trietilamina y 326 mg de (1,05 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina (empleada en forma de tris-hidrocloruro), y se agitó durante 4 h a TA y durante 2 h a 401C. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se mezcló agitando con 40 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, el producto precipitado se filtró con succión, se recogió en MeOH y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH). Las fracciones de producto se concentraron y el residuo se mezcló triturando con dietiléter, se filtró con succión, se continuó lavando dos veces con dietiléter y se secó.

Rendimiento: 120 mg (18% del teórico)

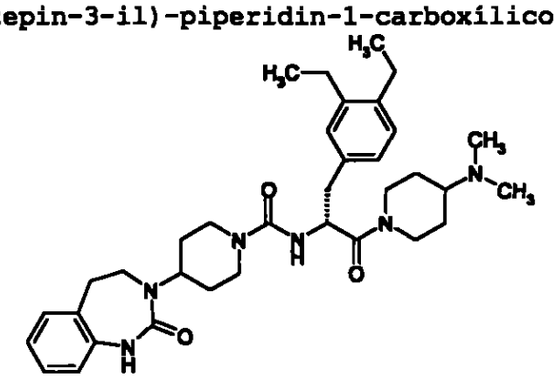
416

ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f: 0,35 (gel de sílice, MeOH/NH_3 100:3)

Ejemplo 9

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



9a) Éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(3,4-dietil-bencil)-malónico

6,7 g (0,29 mol) de sodio se incorporaron, bajo una atmósfera de argón, en 300 ml de EtOH. A la solución resultante se añadieron 60,0 g (0,27 mol) de éster etílico de ácido acetamidomalónico, se continuó agitando durante 1,5 h y, a continuación, se añadieron lentamente, gota a gota, 62,0 g (0,27 mol) de 4-bromometil-1,2-dietil-benceno. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, se vertió sobre 1 l de agua y se agitó intensamente durante 1 h a TA. El precipitado resultante se filtró con succión, se suspendió dos veces con un poco de agua, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 93,5 g (95% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 364

R_f: 0,72 (gel de sílice, DCM/MeOH 19:1)

9b) Éster monoetílico de ácido 2-acetilamino-2-(3,4-dietil-bencil)-malónico

Una solución de 50 g (138 mmol) de éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(3,4-dietil-bencil)-malónico en 300 ml de EtOH se mezclaron con 5,8 g (138,2 mmol) de hidróxido de litio hidrato, disueltos en 46 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 19 h a TA. El disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con 100 ml de agua y se lavó dos veces con terc.-butilmetiléter. La fase acuosa se acidificó a continuación, bajo enfriamiento, mediante la adición de HCl 2 M y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se seco.

Rendimiento: 37,2 g (81% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 336
R_f: 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

9c) Éster etílico de ácido 2-acetilamino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

Una mezcla a base de 35,2 g (104,9 mmol) de éster mono-etílico de ácido 2-acetilamino-2-(3,4-dietil-bencil)-malónico y 400 ml de tolueno se calentó durante 15 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en DCM y la fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó a continuación y se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 29,7 g (97% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 290
R_f: 0,70 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

9d) Éster etílico de ácido (R)-2-acetilamino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

A una solución, calentada a 37ºC, de 38,0 g (213,5 mmol) de hidrógeno-fosfato disódico dihidrato en 500 ml de

agua se añadieron 27 ml de Alacalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) y, mediante la adición de dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato, se ajustó un valor del pH de 7,5. A continuación, a 37ºC y bajo agitación, se añadieron gota a gota 29,7 g (101,9 mmol) de éster etílico de ácido 2-acetilamino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico, disueltos en 150 ml de acetona. El valor del pH de la mezcla de reacción se mantuvo en este caso siempre en un intervalo de pH 7,4 a pH 7,6 mediante la adición de NaOH 1 M. Después de efectuada la adición, se continuó agitando durante 4 h a 37ºC. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con terc.-butil-metil-éter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución de K_2CO_3 al 15%, se secaron y se concentraron a presión reducida.

Rendimiento:	13,8 g (47% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 292
R_f:	0,77 (gel de sílice, EtOAc)
Valor de ee:	> 99% [HPLC: Chiralpak AD, 10 µm, 4,6 x 250 mm; eluyente: EtOH/hexano 15:85 + dietilamina al 0,1%]

9e) Ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

Una mezcla a base de 13,8 g (47,4 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-acetilamino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico y 160 ml de HCl 6 M se calentó a reflujo durante 3 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se filtró con succión.

Rendimiento:	10,6 g (87% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 222

9f) Éster metílico de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

44 ml (607 mmol) de cloruro de tionilo se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y en el espacio de

1,5 h, a 600 ml de metanol. Después, bajo enfriamiento con hielo, se añadieron 40,2 g (156 mmol) de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se mezcló agitando dos veces con terc.-butil-metil-éter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 41,7 g (98% del teórico)

9g) Éster metílico de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

La mezcla a base de 41,7 g (0,153 mol) de éster metílico de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico, 800 ml de THF y 28 ml (0,161 mol) de etildiisopropilamina se combinó, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con 25,4 g (0,157 mol) de CDT y, a continuación, 38,0 g (0,155 mol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona y se calentó a reflujo durante 3 h bajo agitación. La mezcla de reacción se extrajo a continuación por agitación con 300 ml de solución de ácido cítrico al 10%, tres veces, en cada caso con 100 ml de agua y 200 ml de solución saturada de NaCl, se secó y se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 74,4 g (96% del teórico)

9h) Ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

74,4 g (0,147 mol) de éster metílico de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, disueltos en 600 ml de THF, se mezclaron, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con 5,4 g (0,221 mol) de hidróxido de litio hidrato en 300 ml de agua y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida,

se añadieron 300 ml de agua y se extrajo con agitación tres veces, en cada caso con 200 ml de EtOAc. La fase acuosa se liberó del disolvente orgánico a presión reducida y se mezcló, bajo agitación y enfriamiento en un baño de hielo, con 500 ml de HCl 2 M. El precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y se secó.

Rendimiento: 67,8 g (94% del teórico)

9i) [(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla a base de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, 280 mg de (0,87 mmol) de TBTU, 0,17 ml (0,97 mmol) de etildiisopropilamina y 45 ml de THF se agitó durante 1 h a TA, a continuación se combinó con 130 mg (1,01 mmol) de dimetil-piperidin-4-il-amina y 5 ml de DMF y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 30 ml de EtOAc, se extrajo con 30 ml de una solución de K_2CO_3 al 15% y la fase orgánica se secó. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y el residuo se mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 490 mg (41% del teórico)

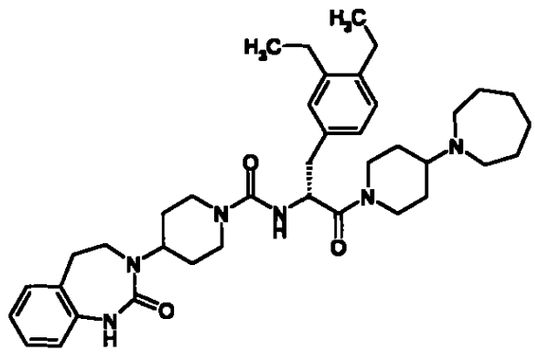
ESI-MS: $(M+H)^+$ 603

R_f: 0,61 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 10

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

421



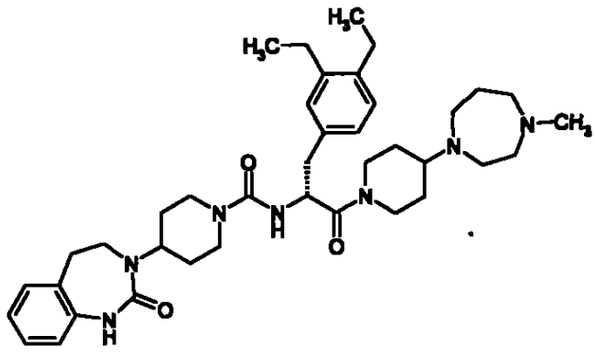
Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1-piperidin-4-il-azepan.

Rendimiento:	200 mg (38% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 657
R_f:	0,66 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 11

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

422



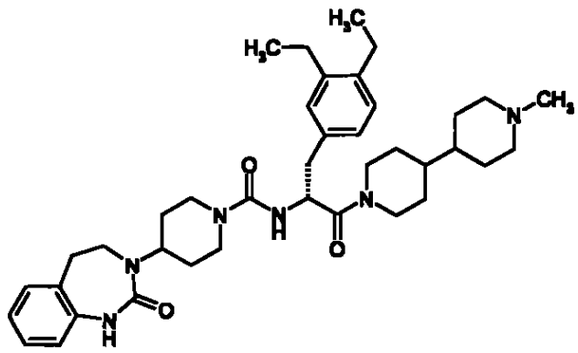
Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1-metil-4-piperidin-4-il-[1,4]diazepan.

Rendimiento:	12 mg (2% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 672
R_f:	0,54 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 12

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipepiridinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1-metil-[4,4']bipiperidinilo.

Rendimiento: 200 mg (38% del teórico)

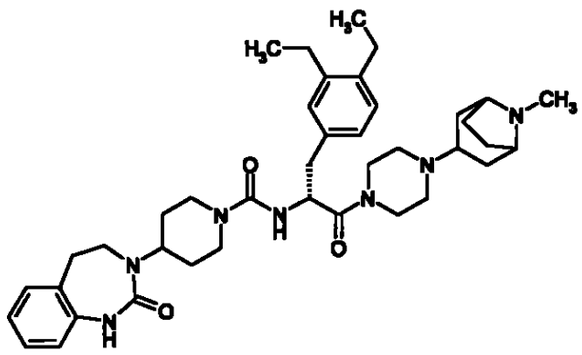
ESI-MS: $(M+H)^+$ 657

R_f: 0,60 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 13

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 320 mg (1,00 mmol) de trihidrocloruro de 8-metil-3-piperazin-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano.

Rendimiento: 160 mg (29% del teórico)

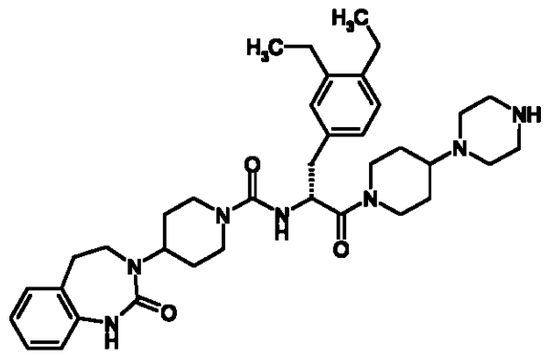
ESI-MS: $(M+H)^+$ 684

424

R_f: 0,60 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 14

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-pepirazin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una mezcla a base de 500 mg (1,02 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, 320 mg (1,09 mmol) de TBTU, 0,22 ml (0,97 mmol) de etildiisopropilamina y 45 ml de THF se agitó durante 1 h a TA y, a continuación, se mezcló con 310 mg (1,20 mmol) de 1-bencil-4-piperidin-4-il-piperazina y 5 ml de DMF y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 30 ml de EtOAc, se extrajo con 30 ml de una solución de K_2CO_3 al 15% y la fase orgánica se secó. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto intermedio se concentraron a presión reducida, el residuo remanente (260 mg) se disolvió en 20 ml de MeOH y se hidrogenó en el autoclave en presencia de 50 mg de

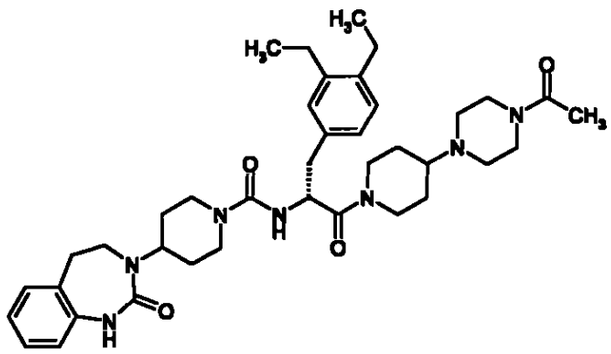
Pd/C (al 10%) a 50ºC y a una presión de hidrógeno de 3 bar hasta la absorción del volumen calculado de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida, y el residuo se mezcló tritirando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento:	110 mg (17% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 644
R_f:	0,50 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 15

[(R)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

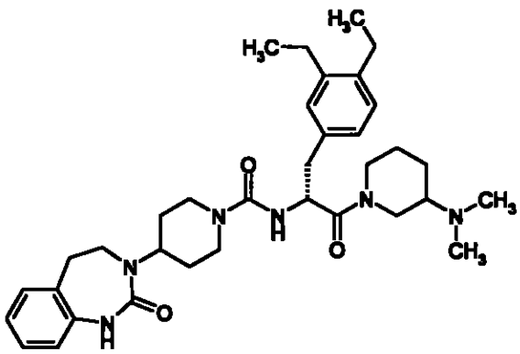


Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 230 mg de 1-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etanona.

Rendimiento: 280 mg (50% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 686
R_f: 0,57 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 16

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



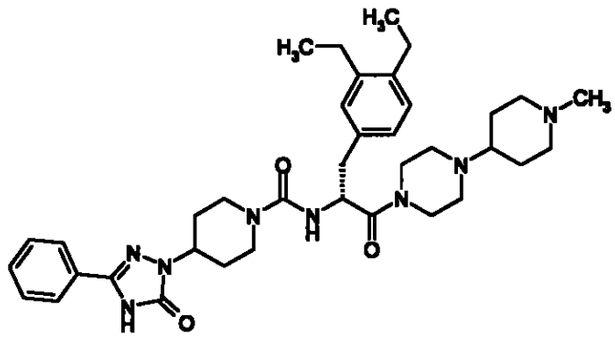
Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 130 mg (1,01 mmol) de dimetil-piperidin-3-il-amina.
Rendimiento: 160 mg (33% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 603
R_f: 0,59 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 17

427

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-11-il]-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Una mezcla a base de 400 mg (1,04 mmol) de (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona, 205 mg (1,25 mmol) de CDT, 0,2 ml (1,15 mmol) de etildiisopropilamina y 50 ml de THF se agitó durante 1 h bajo enfriamiento en un baño de hielo y durante 1 h a TA, a continuación se mezclaron con 270 mg (1,11 mmol) de 5-fenil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y se calentaron a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo hasta agotamiento con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida, el residuo se mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 180 mg (27% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 657

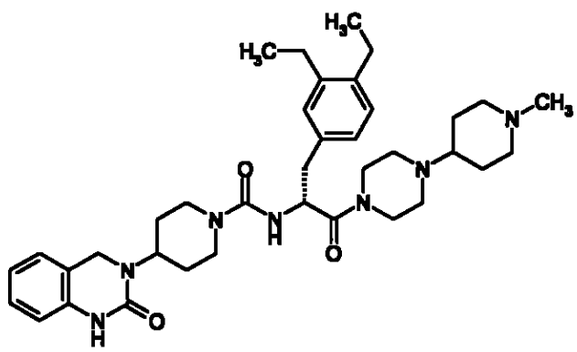
R_f: 0,37 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

428

De manera correspondiente, se obtuvieron:

Ejemplo 18

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Rendimiento: (50% del teórico)

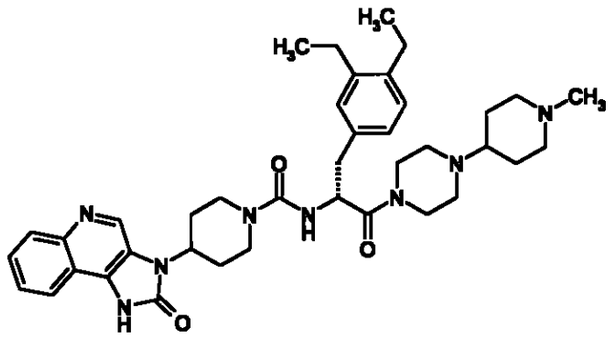
ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f: 0,29 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 19

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

429



Rendimiento: (45% del teórico)

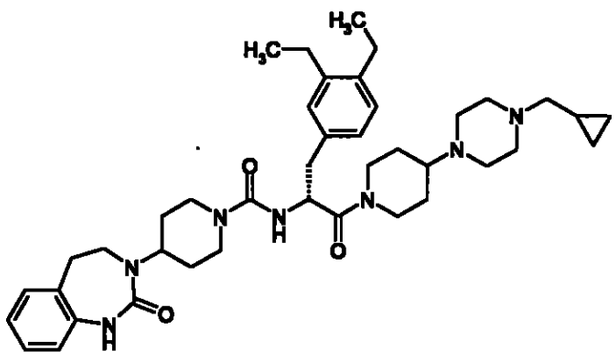
ESI-MS: $(M+H)^+$ 681

R_f: 0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 20

[(R)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



20a) Éster terc.-butílico de ácido 4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución agitada a base de 1,71 g (5,0 mmol) de dihidrocloruro de éster terc.-butílico de ácido 4-piperazin-

1-il-piperidin-1-carboxílico, 0,75 ml (10,0 mmol) de ciclopropancarbaldehído, 30 ml de EtOH y 20 ml de MeOH se añadieron a TA y en porciones 1,26 g (20,0 mmol) de cianoborohidruro de sodio y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron con succión, se concentraron a presión reducida y purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Rendimiento: 1,36 g (84% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ 323

20b) Tris-trifluoroacetato de 1-ciclopropilmetil-4-piperidin-4-il-piperazina

A la solución de 1,36 g (4,20 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 30 ml de DCM se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 5,0 ml de TFA, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se mezcló agitando con dietiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 1,86 g (78% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ 223

20c) [(R)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 350 mg (0,62 mmol) de tris-trifluoroacetato de 1-ciclopropilmetil-4-piperidin-4-il-

431

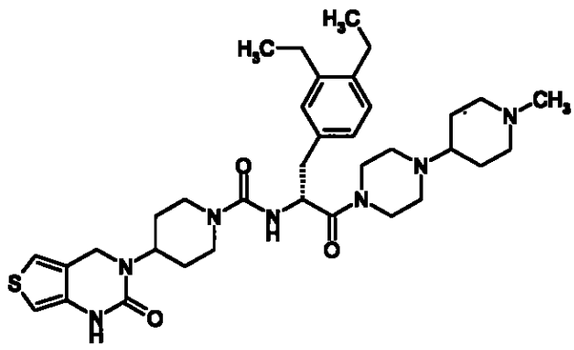
piperazina.

Rendimiento:	100 mg (18% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 698
R_f:	0,73 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 21

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

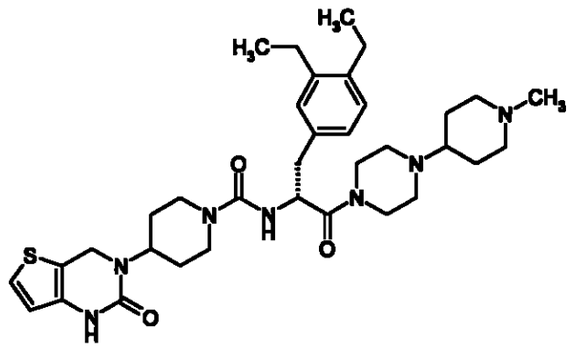
---



Ejemplo 22

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

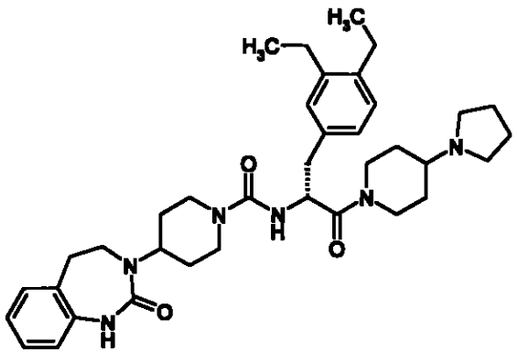
---



Ejemplo 23

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 160 mg (0,99 mmol) de 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

Rendimiento: 170 mg (33% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 629

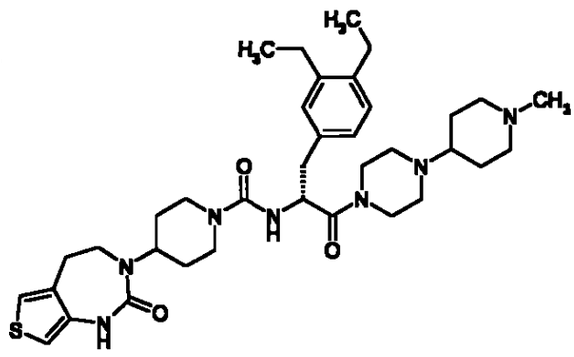
433

R_f: 0,59 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 24

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-carboxílico

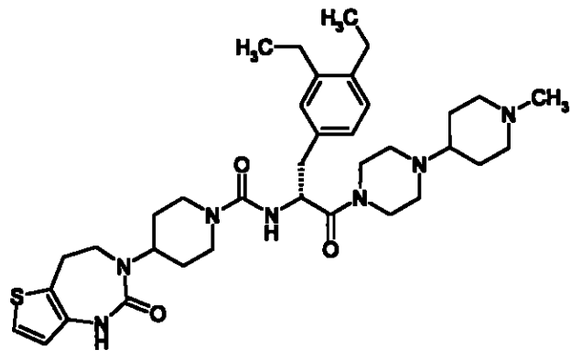
---



Ejemplo 25

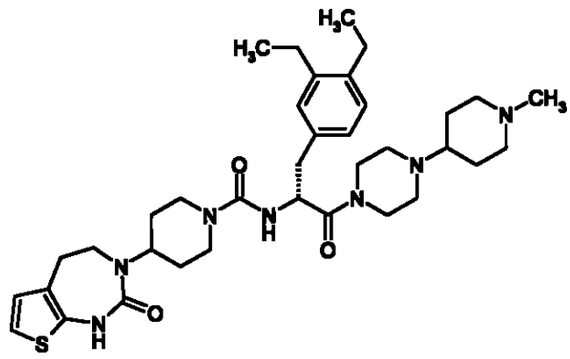
{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Ejemplo 26

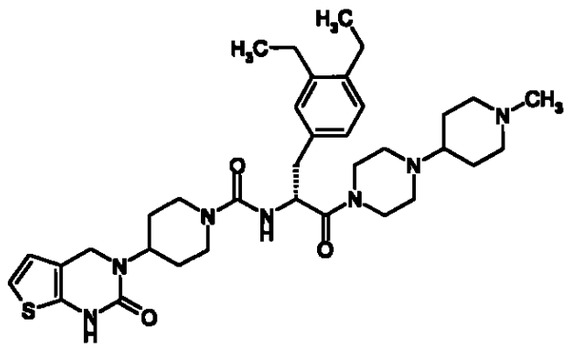
{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo 27

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-tieno[2,3-d]-pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

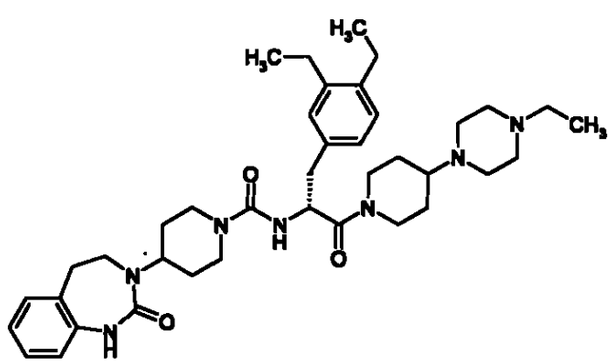
435



Ejemplo 28

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 550 mg (1,02 mmol) de tris-trifluoroacetato de 1-etil-4-piperidin-4-il-piperazina.

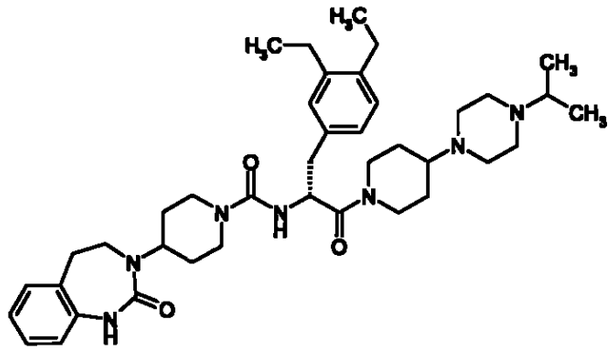
436

Rendimiento: 250 mg (46% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 672
R_f: 0,59 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 29

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 210 mg (0,99 mmol) de 1-isopropil-4-piperidin-4-il-piperazina.

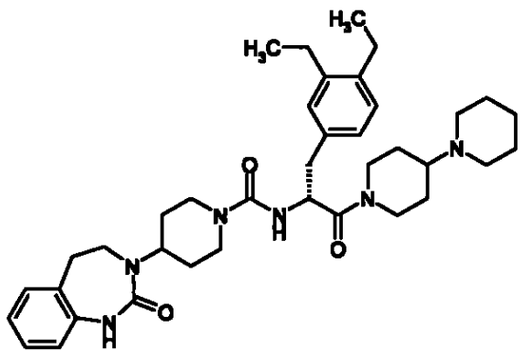
Rendimiento: 80 mg (14% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 686
R_f: 0,59 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 30

437

[(R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



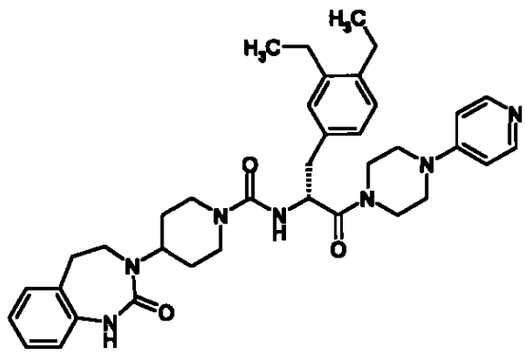
Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 170 mg (1,01 mmol) de [1,4']-bipiperidinilo.

Rendimiento:	230 mg (44% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 643
R_f:	0,59 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 31

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 170 mg (1,04 mmol) de 1-piridin-4-il-piperazina.

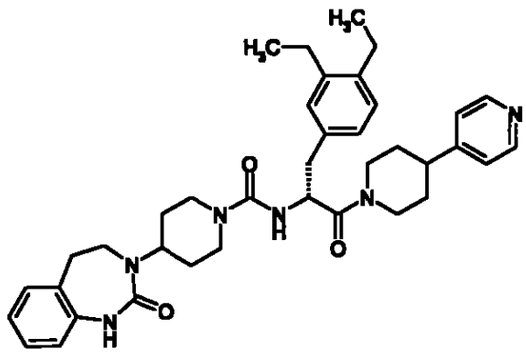
Rendimiento:	150 mg (29% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 638
R_f:	0,56 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 32

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-4,4'-bipiridinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

439

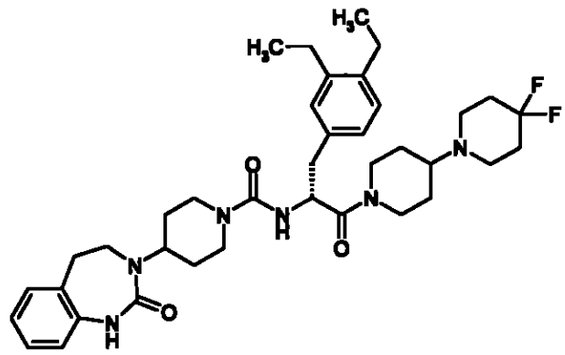


Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 170 mg (1,04 mmol) de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[4,4']bipiridinilo.

Rendimiento:	280 mg (54% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 637
R_f:	0,62 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 33

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



33a) 1'-bencil-4,4-difluoro-[1,4']bipiperidinilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla a base de 6,8 g (25,0 mmol) de 1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-ona y 60 ml de DCM se combinó, bajo agitación a TA, con una solución a base de 7,8 ml (42,4 mmol) de trifluoruro de [bis-(2-metoxietil)-amino]-azufre en 40 ml de DCM y, a continuación, con 0,3 ml de EtOH. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se añadieron otros 15,6 ml de trifluoruro de [bis-(2-metoxietil)-amino]-azufre y 0,6 ml de EtOH y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se combinó a continuación con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotamiento con DCM, se secó y liberó del disolvente orgánico a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento:	2,8 g (38% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 295
R_f:	0,50 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

33b) 4,4-difluoro-[1,4']bipiperidinilo

Una solución de 2,8 g (9,5 mmol) de 1'-bencil-4,4-difluoro-[1,4']bipiperidinilo en 300 ml de MeOH se hidrogenó, en presencia de 1,2 g de Pd/C (al 10%) a 50ºC y a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm^2, bajo la adición de algunas gotas de HCl 1 M hasta la absorción del volumen

441

calculado de hidrógeno. Se separó por filtración del catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 0,56 g (29% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 204
R_f: 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

33c) [(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

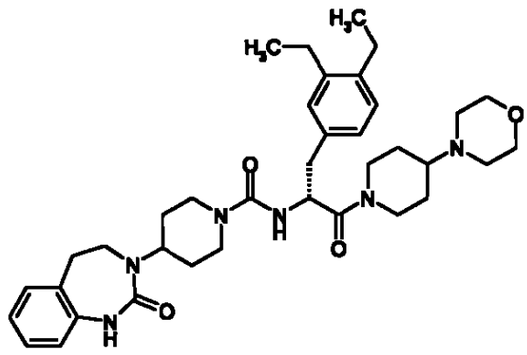
Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 200 mg (0,98 mmol) de 4,4-difluoro-[1,4']bipiperidinilo.

Rendimiento: 270 mg (49% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 679
R_f: 0,65 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 34

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparada análogamente al Ejemplo 9i), a partir de 400 mg (0,81 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 170 mg (1,00 mmol) de 4-piperidin-4-il-morfolina.

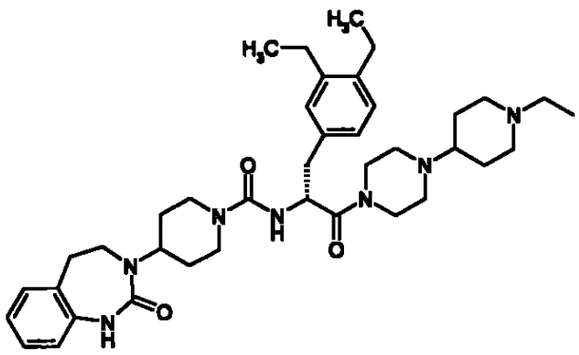
Rendimiento:	330 mg (63% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 645
R_f:	0,62 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

De manera correspondiente, se obtuvieron:

Ejemplo 35

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

443

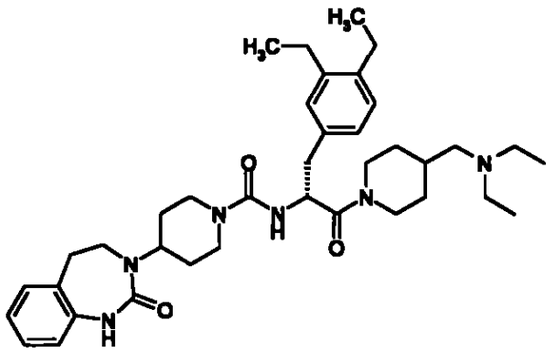


Rendimiento: 7% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 672
R_f: 0,60 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 36

[(R)-2-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Rendimiento: 15% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 645
R_f: 0,60 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3

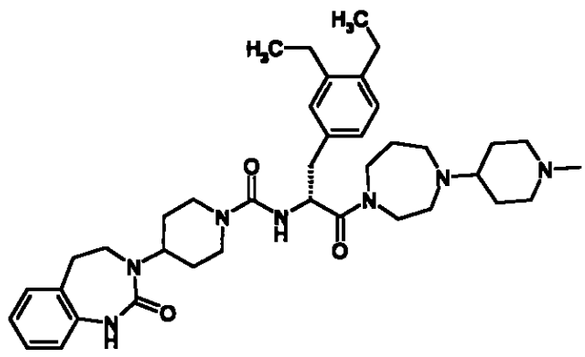
444

70:15:15:2)

Ejemplo 37

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Rendimiento: 59% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 672

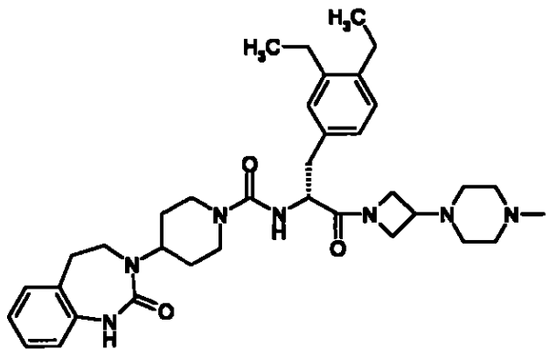
R_f: 0,45 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 38

{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

445

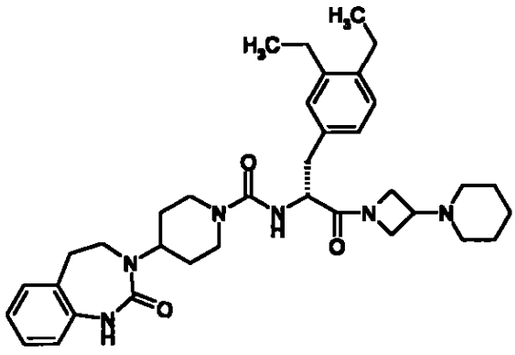


Rendimiento: 33% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 630
R_f: 0,53 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 39

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Rendimiento: 42% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 630
R_f: 0,70 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3

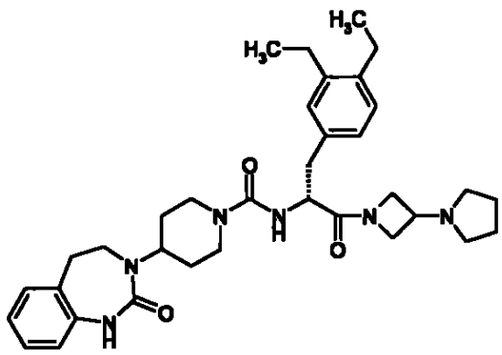
446

70:15:15:2)

Ejemplo 40

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3-pirrolidin-1-il-azetidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



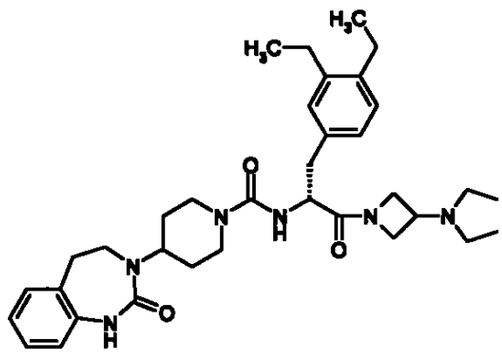
Rendimiento:	49% del teórico
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 601
R_f:	0,70 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 41

[(R)-2-(3-dietilamino-azetidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

447

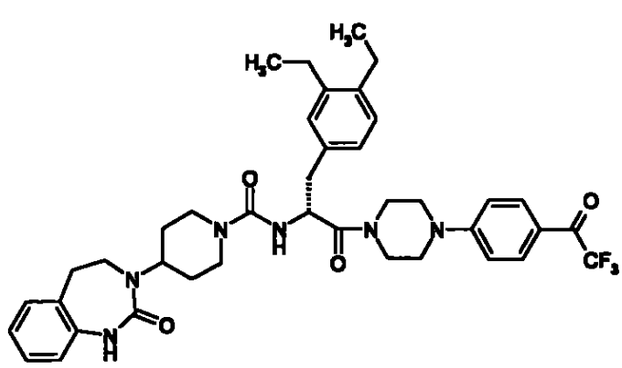


Rendimiento: 29% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 603
R_f: 0,79 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 42

((R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-il}-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



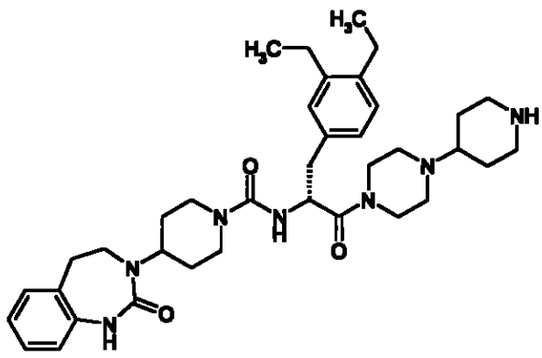
Rendimiento: 78% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 733

448

R_f: 0,20 (gel de sílice, EtOAc)

Ejemplo 43

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparada análogamente al Ejemplo 14), a partir de 500 mg (1,02 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 720 mg (1,20 mmol) de tris-trifluoroacetato de 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-piperazina.

Rendimiento: 160 mg (25% del teórico)

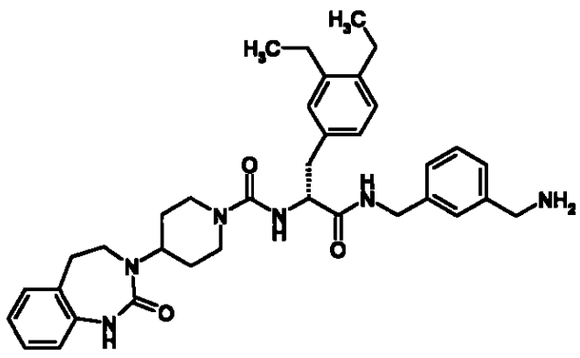
ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f: 0,36 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 44

[(R)-1-(3,4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-

benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



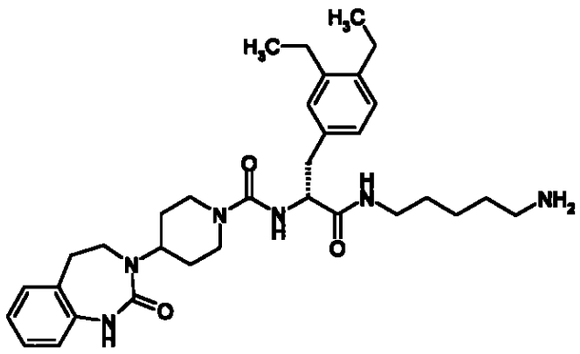
Una mezcla a base de 500 mg (1,02 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, 350 mg (1,09 mmol) de TBTU, 0,5 ml (2,8 mmol) de etildiisopropilamina y 45 ml de THF se agitó a TA durante 1 h, a continuación se mezcló con 290 mg (1,23 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico y 5 ml de DMF y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 30 ml de EtOAc y se extrajo con 30 ml de solución de K_2CO_3 al 15%. La fase orgánica se4 secó, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto intermedio se concentraron, el residuo remanente (600 mg) se mezcló con 20 ml de DCM y 1,5 ml (19,6 mmol) de TFA y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 60 ml de solución de K_2CO_3 al 15% y la fase orgánica se separó, secó y concentró a presión reducida. El residuo remanente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida, el residuo se mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 90 mg (15% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 611
R_f: 0,55 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 45

[(R)-1-(5-amino-pentilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Rendimiento: 48% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 577
R_f: 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos:

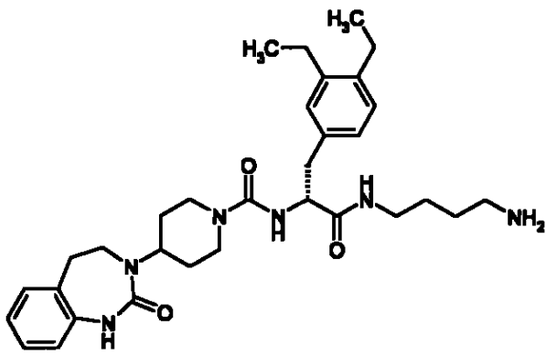
Ejemplo 46

[(R)-1-(4-amino-butilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-

451

amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzo-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

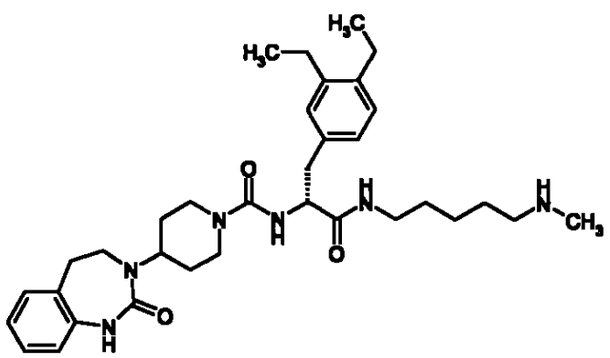
---



Ejemplo 47

[(R)-2-(3,4-dietil-fenil)-1-(5-metilamino-pentilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzo-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

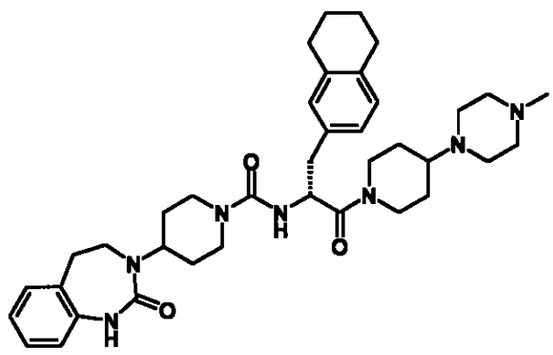


Ejemplo 48

[(R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



48a) Éster monoetílico de ácido 2-acetilamino-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-malónico

A una solución agitada de 38,5 g (106,5 mmol) de éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-malónico en 250 ml de EtOH se añadieron gota a gota 19 ml de NaOH 6 M (114 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en 250 ml de agua. Bajo agitación y enfriamiento en un baño de hielo se añadieron 120 ml de HCl 1 M y el precipitado se filtró con succión, se suspendió dos veces en cada caso con 100 ml de agua, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento:	30,1 g (85% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 334
R_f:	0,08 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

48b) Éster etílico de ácido 2-acetilamino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-propiónico

Una mezcla a base de 29,2 g (87,6 mmol) de éster monoetílico de ácido 2-acetilamino-2-(5,6,7,8-tetrahidro-

naftalin-2-ilmetil)-malónico y 400 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó luego con NaOH 1 M y agua, se secó y se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 22,1 g (87% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 290
R_f: 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48c) Éster etílico de ácido (R)-2-acetilamino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

A una solución, calentada a 37ºC, de 28,3 g (159 mmol) de hidrógeno-fosfato disódico dihidrato en 500 ml de agua se añadieron 20 ml de Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) y, mediante la adición de dihidrógeno-fosfato de sodio, se ajustó un valor del pH de 7,5. A continuación, a 37ºC y bajo agitación, se añadieron gota a gota 22,0 g (76,0 mmol) de éster etílico de ácido 2-acetilamino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-propiónico disueltos en 130 ml de acetona. El valor del pH de la mezcla de reacción se mantuvo en este caso mediante la adición de NaOH 1 M siempre en un intervalo de pH 7,4 a pH 7,6. Después de efectuada la adición, se continuó agitando durante 3 h a 37ºC y durante una noche a TA. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con terc.-butil-metil-éter, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución de K_2CO_3 al 15%, se secaron y se concentraron a presión reducida.

Rendimiento: 10,3 g (47% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 290
R_f: 0,75 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)
Valor de ee: 99,8% [HPLC: Chiralpak AD, 10 µm, 4,6 x 250 mm; eluyente: n-hexano/EtOH 90:10)]

48d) Ácido (R)-2-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-

il)-propiónico

Una mezcla a base de 10,0 g (34,6 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-acetilamino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico y 120 ml de HCl 6 M se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y diisopropiléter y se secó.

Rendimiento: 8,4 g (95% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 220

R_f: 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48e) Éster etílico de ácido (R)-2-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

Una mezcla a base de 3,7 g (14,5 mmol) de ácido (R)-2-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico y 150 ml de EtOH se combinó con agitación con 50 ml de HCl etanólico. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 2 h, se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM. La solución orgánica se lavó con solución de K_2CO_3 al 15%, se secó y se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 3,3 g (92% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 248

R_f: 0,05 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48f) Éster etílico de ácido (R)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

Una mezcla a base de 20 ml de THF, 1,65 g (6,7 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico y 1,25 g (7,6 mmol) de CDT se agitó durante 1 h en un baño de hielo y durante 1 h a TA. Después se añadieron 1,70 g (6,9 mmol) de 3-piperidin-4-il-

1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con solución de K_2CO_3 al 15% y el precipitado se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 3,4 g (98% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 519
R_f: 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48g) Ácido (R)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

Una mezcla a base de 20 ml de THF y 3,4 g (6,5 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico se combinó con una solución de 0,58 g (13,5 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 5 ml de agua y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en agua y se acidificó mediante la adición de HCl 1 M. El precipitado se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 2,9 g (90% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 491
R_f: 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

48h) [(R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla a base de 500 mg (1,02 mmol) de ácido (R)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico, 350 mg (1,09 mmol) de TBTU, 0,19 ml (1,08

mmol) de etildiisopropilamina y 30 ml de THF se agitó durante 30 min a TA, a continuación se mezcló con 195 mg (1,06 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de una solución de K_2CO_3 al 15% y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y el residuo se mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 430 mg (64% del teórico)

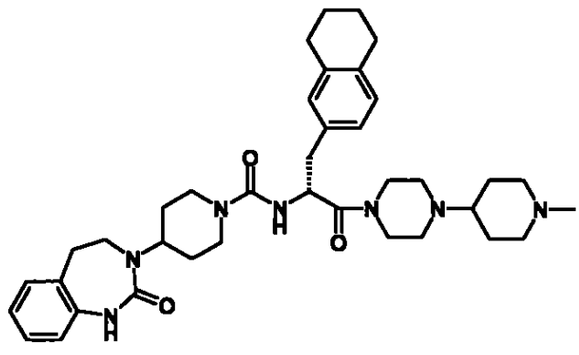
ESI-MS: $(M+H)^+$ 656

R_f: 0,49 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

De manera correspondiente, se obtuvieron:

Ejemplo 49

[(R)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

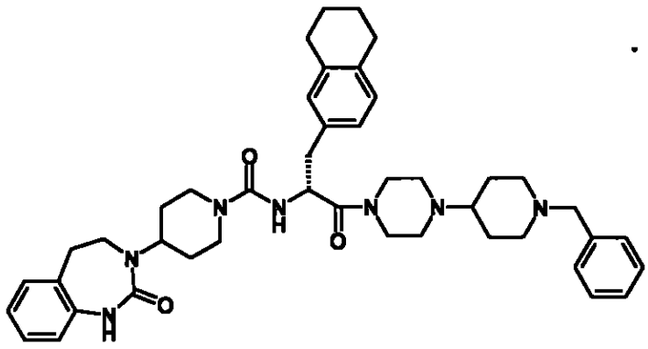


457

Rendimiento: 52% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 656
R_f: 0,42 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 50

[(R)-2-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

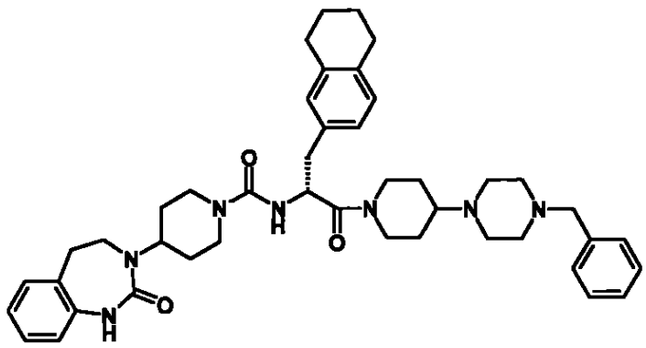


Rendimiento: 16% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 732
R_f: 0,55 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 51

[(R)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

458

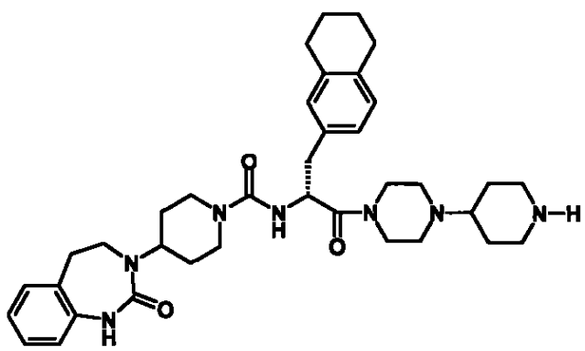


Rendimiento:	42% del teórico
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 732
R_f:	0,57 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 52

[(R)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Una solución de 100 mg (0,14 mmol) de [(R)-2-[4-(1-

459

bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 50) en 10 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 20 mg de Pd/C (al 10%) a 50IC y a una presión de hidrógeno de 3 bar hasta la absorción del volumen calculado de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y se secaron.

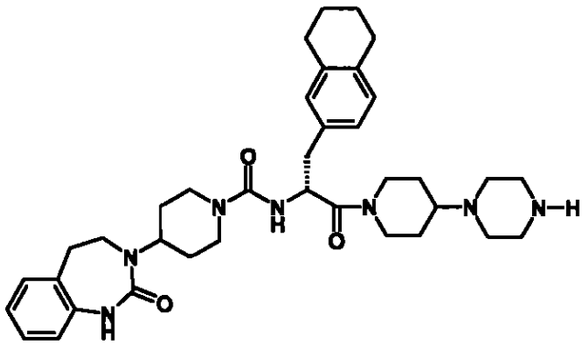
Rendimiento: 22 mg (25% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 642

De manera correspondiente, se obtuvieron:

Ejemplo 53

[(R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

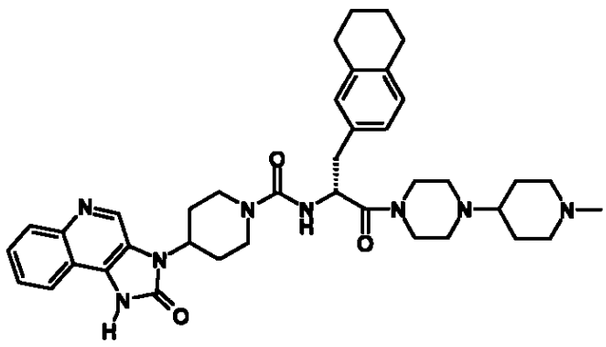


Rendimiento: 10% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 642

Ejemplo 54

[(R)-2-[4-(1-metil-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



54a) Éster etílico de ácido [(R)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

Una mezcla a base de 15 ml de THF, 0,825 g (3,3 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico y 0,63 g (3,8 mmol) de CDT se agitó durante 1 h en un baño de hielo y durante 1 h a TA. Después, se añadieron 0,95 g (3,5 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y se calentó durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con solución de K_2CO_3 al 15%, y el precipitado se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 1,65 g (91% del teórico)

MS: (M-H) 540

R_f: 0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

54b) Ácido (R)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

Una mezcla a base de 15 ml de THF y 1,65 g (3,0 mmol) de éster etílico de ácido [(R)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico se combinó con una solución de 0,40 g (6,3 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 5 ml de agua y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en agua y se acidificó mediante la adición de HCl 1 M. El precipitado se filtró con succión y se secó.

Rendimiento:	1,1 g (70% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 514
R_f:	0,14 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

54c) [(R)-2-[4-(1-metil-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla a base de 500 mg (0,97 mmol) de ácido (R)-2-{[4-(2-oxo-(1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il-propiónico, 350 mg (1,09 mmol) de TBTU, 0,19 ml (1,08 mmol) de etildiisopropilamina y 30 ml de THF se agitó durante 30 min a TA, a continuación se mezcló con 195 mg (1,06 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de solución de K_2CO_3 al 15% y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y el residuo se

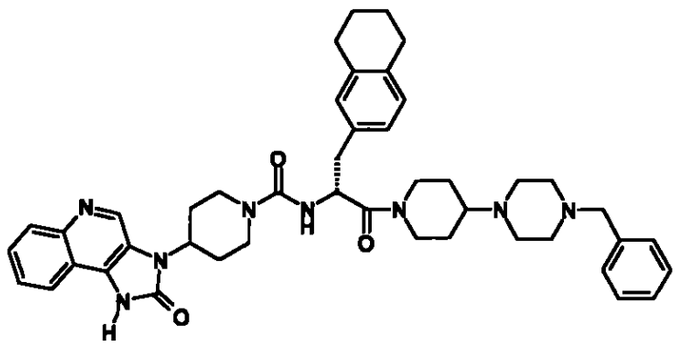
mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento:	345 mg (52% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 677
R_f:	0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

De manera correspondiente, se obtuvieron:

Ejemplo 55

[(R)-2-oxo-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Rendimiento:	50% del teórico
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 753
R_f:	0,49 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

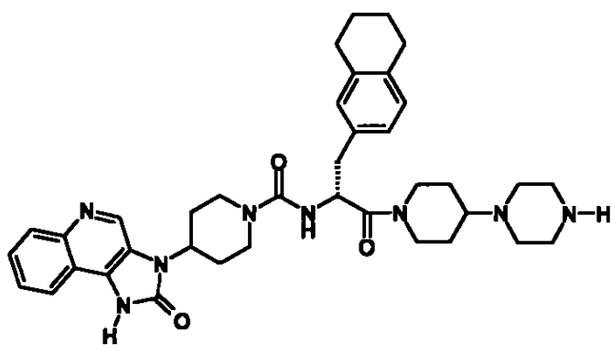
Ejemplo 56

[(R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-

463

tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Una solución de 300 mg (0,40 mmol) de [(R)-2-oxo-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 30 mg de Pd/C (al 10%) a 50ºC y a una presión de hidrógeno de 3 bar hasta la absorción del volumen calculado de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y se secaron.

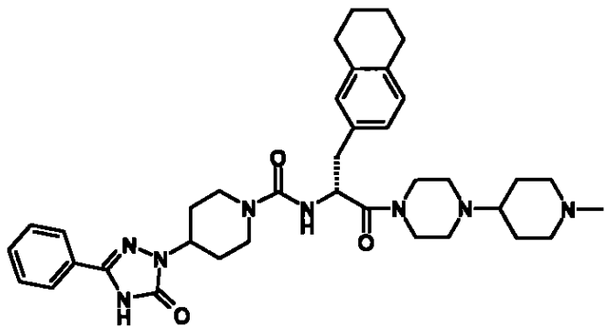
Rendimiento: 80 mg (30% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 665

Ejemplo 57

[(R)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

---



57a) Éster etílico de ácido (R)-2-{[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

Una mezcla a base de 15 ml de THF, 0,830 g (3,4 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-amino-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico y 0,63 g (3,8 mmol) de CDT se agitó durante 1 hora en un baño de hielo y durante 1 h a TA. Después, se añadieron 0,83 g (3,4 mmol) de 5-fenil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con solución de K_2CO_3 al 15% y el precipitado se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 1,50 g (86% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 516

R_f: 0,34 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

57b) Ácido (R)-2-{[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico

Preparado análogamente al Ejemplo 54b), a partir de 1,50 g (2,9 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-{[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico.

Rendimiento: 0,80 g (56% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 490
R_f: 0,15 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

57c) [(R)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 54c), a partir de 300 mg (0,61 mmol) de ácido (R)-2-{[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propiónico y 120 mg (0,66 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina.

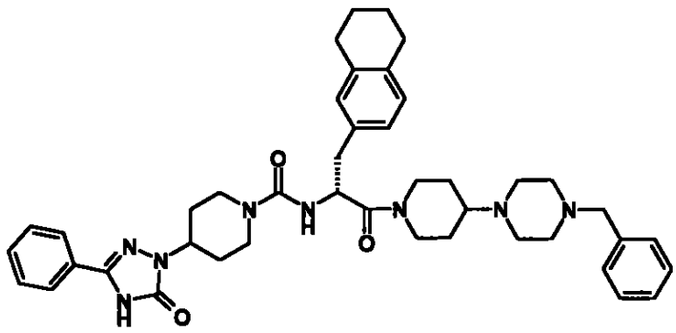
Rendimiento: 150 mg (37% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 653
R_f: 0,41 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

De manera correspondiente, se obtuvieron:

Ejemplo 58

[(R)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

466



Rendimiento: 25% del teórico

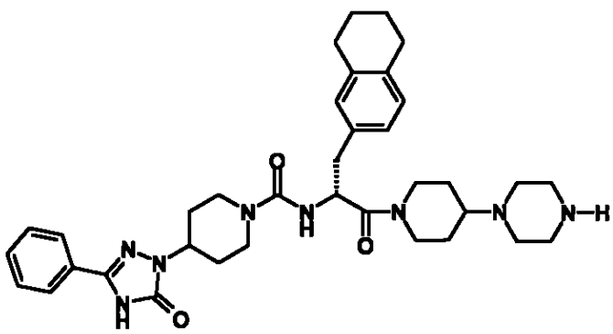
ESI-MS: $(M+H)^+$ 729

R_f: 0,54 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 59

[(R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Una solución de 80 mg (0,11 mmol) de [(R)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-

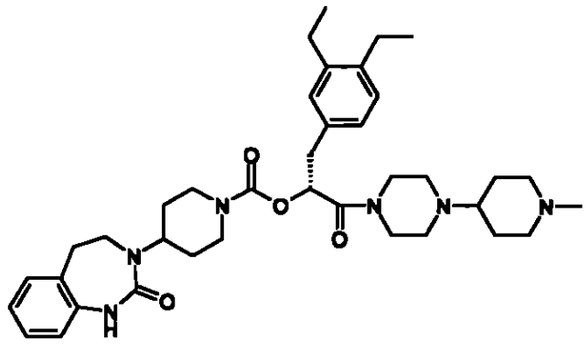
carboxílico en 10 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 10 mg de Pd/C (al 10%) a 50ºC y a una presión de hidrógeno de 3 bar hasta la absorción del volumen calculado de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y se secaron.

Rendimiento: 15 mg (22% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 641

Ejemplo 60

Éster (R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



60a) Ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una mezcla, enfriada con hielo, a base de 2,0 g (7,8 mmol) de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico en 60 ml de H_2SO_4 0,5 M se añadió lentamente gota a gota, con agitación, una solución de 3,2 g (47 mmol) de nitrito de sodio en 20 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h bajo enfriamiento con hielo y durante 3 días a TA, se combinó con 80 ml de dietiléter, se agitó intensamente y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se

extrajo de nuevo con 80 ml de dietiléter y las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y las fracciones de producto se concentraron a presión reducida.

Rendimiento: 0,64 g (37% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ 221

60b) Éster bencílico de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico

0,64 g (2,9 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-hidroxi-propiónico se disolvieron en 10 ml de MeOH y 1 ml de agua y, mediante la adición de solución de Cs_2CO_3 al 20%, se ajustaron a un valor del pH de 7,0. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en 10 ml de DMF y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo oleoso se recogió en 10 ml de DMF y la solución enfriada con hielo se mezcló, bajo una atmósfera de argón, con 0,34 ml (2,9 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo enfriamiento en un baño de hielo y durante dos días a TA y, a continuación, se mezcló con 10 ml de agua y se extrajo dos veces, en cada caso con 20 ml de dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento: 0,67 g (74% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ 311
R_f: 0,40 (gel de sílice, Cyc/EtOAc 8:2)

60c) Cloruro de 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonilo

A una solución, enfriada hasta 0ºC, de 2,5 g (10,2 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona y 2,6 ml (14,9 mmol) de etildiisopropiléter en 75 ml de DCM se añadieron 6 g (12,1 mmol) de fosgeno (al 20

469

por ciento en peso en tolueno), y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 30 min a esta temperatura. Se dejó calentar hasta TA, se concentró i. vac. hasta aproximadamente 50 ml y se separó por filtración sobre gel de sílice, se lavó éste con 200 ml de DCM/EtOAc (1:1) y los filtrados reunidos se concentraron de nuevo i. vac. El residuo se mezcló agitando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó i. vac.

Rendimiento: 2,42 g (77% del teórico)

R_f: 0,43 (gel de sílice, DCM/EtOAc 1:1)

60d) Éster (R)-1-benciloxicarbonil-2-(3,4-dietil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución, enfriada con hielo, a base de 600 mg (1,9 mmol) de éster bencílico de ácido (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propiónico y 40 ml de THF se añadieron 87 mg (2,0 mmol) de hidruro de sodio (al 55% en aceite mineral), se agitó durante 30 min a TA, se enfrió en un baño de hielo y se añadieron gota a gota, en el espacio de 10 min, 660 mg (2,1 mmol) de cloruro de 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonilo en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min bajo enfriamiento con hielo y durante 1 h a TA y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento: 0,36 g (32% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 584

R_f: 0,56 (gel de sílice, EtOAc/Cyc 2:1)

60e) Éster (R)-1-carboxi-2-(3,4-dietil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla a base de 350 mg (0,60 mmol) de éster (R)-1-benciloxicarbonil-2-(3,4-dietil-fenil)-etílico de ácido 4-

(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 30 ml de MeOH se hidrogenaron en presencia de 50 mg de Pd/C (al 5%) a TA y a una presión de hidrógeno de 3 bar hasta la absorción del volumen calculado de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida.

Rendimiento: 0,30 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 494
Tiempo de retención (HPLC): 8,97 min (método A)

60f) Éster (R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla a base de 150 mg (0,30 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,4-dietil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 98 mg (0,30 mmol) de TBTU, 0,2 ml (1,1 mmol) de etildiisopropilamina y 15 ml de THF, así como 3 ml de DMF se agitó durante 1 h a TA, a continuación se mezcló con 56 mg (0,30 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se combinó con 30 ml de una solución semisaturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con 30 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida, el residuo se mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión y se secó.

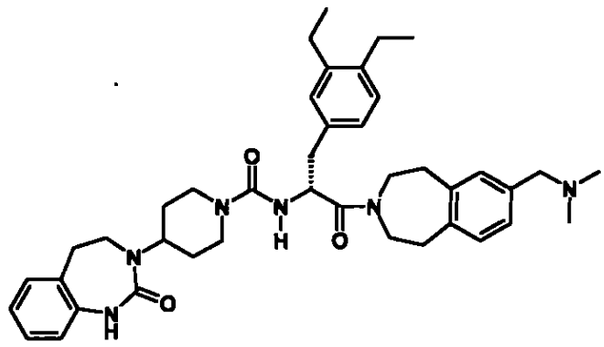
Rendimiento: 39 mg (20% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 659
R_f: 0,37 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

Ejemplo 61

471

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-2-oxo-etil-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



61a) 1-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona

A una solución de 4,5 g (16,59 mmol) de 3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbaldehído en 150 ml de THF se añadieron 11,7 ml (23,4 mmol) de una solución de dimetilamina 2 M en THF, y la solución se llevó a pH 5 con 1 ml de ácido acético glacial. Después de 30 min, se añadieron 4,62 g (21,79 mmol) de acetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló cuidadosamente con solución saturada de $NaHCO_3$, se continuó agitando durante 30 min, se extrajo hasta agotamiento con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto empleado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 4,5 g (90% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 301$

R_f: 0,76 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

61b) Dimetil-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilmetil)-amina

A una solución de 4,5 g (14,98 mmol) de 1-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona en 50 ml de MeOH se añadieron 50 ml de agua y 8,5 g (31,51 mmol) de K_2CO_3, y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a TA. La solución de reacción se concentró i. vac., el residuo se mezcló con DCM, se filtró de los componentes insolubles y se concentró i. vac. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite pardo claro.

Rendimiento: 2,9 g (95% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 205

R_f: 0,39 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

61c) [(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-2-oxo-etil-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparación análoga al Ejemplo 34, a partir de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y dimetil-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilmetil)-amina.

Rendimiento: 45% del teórico

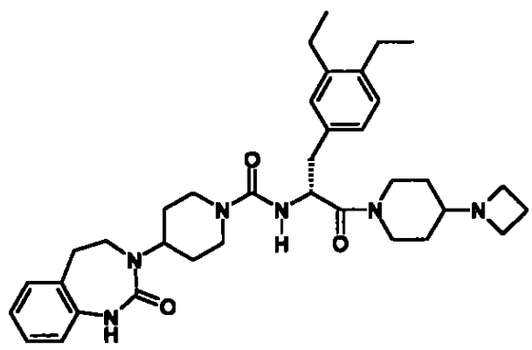
ESI-MS: $(M+H)^+$ 679

R_f: 0,56 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 62

[(R)-2-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



62a) 4-azetidin-1-il-1-bencil-piperidina

A la mezcla agitada a base de 3,0 ml (16,5 mmol) de 1-bencil-4-piperidona, 1,0 g (17,5 mmol) de azetidina y 100 ml de DCM se añadieron 1,0 ml (17,5 mmol) de ácido acético glacial. A continuación, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añadieron en porciones, en el espacio de una hora, 6,0 g (39,5 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante otras 12 h a TA. La mezcla de reacción se extrajo con 200 ml de EtOAc y la fase orgánica se secó, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía.

Rendimiento:	3,2 g (84% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 231
R_f:	0,57 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

62b) 4-azetidin-1-il-piperidina

3,2 g (13,9 mmol) de 4-azetidin-1-il-1-bencil-piperidina, disueltos en 50 ml de MeOH, se hidrogenaron en el autoclave en presencia de 0,5 g de Pd/C (al 10%) a 50ºC y

a una presión de hidrógeno de 3 bar hasta la absorción calculada de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida.

Rendimiento: 1,9 g (98% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 141

R_f: 0,19 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 70:25:5)

62c) [(R)-2-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparación análoga al Ejemplo 34, a partir de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 4-azetidin-1-il-piperidina.

Rendimiento: 36% del teórico

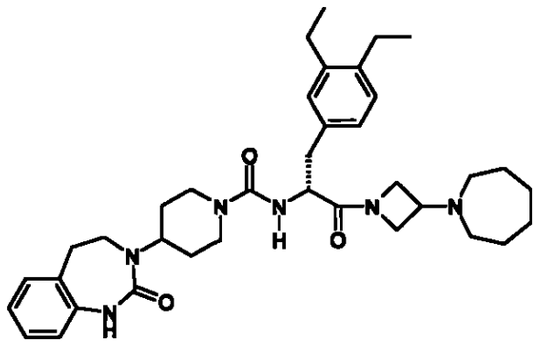
ESI-MS: $(M+H)^+$ 615

R_f: 0,53 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 63

[(R)-2-(3-azepan-1-il-azetidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

475

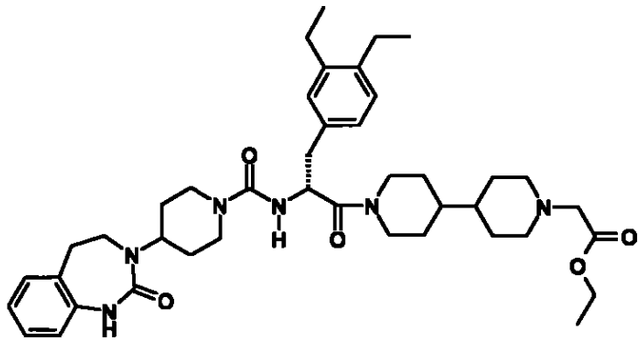


Preparación análoga al Ejemplo 34, a partir de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1-azetidin-3-il-perhidro-azepina.

Rendimiento:	37% del teórico
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 629
R_f:	0,66 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 64

Éster etílico de ácido [1'-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético



476

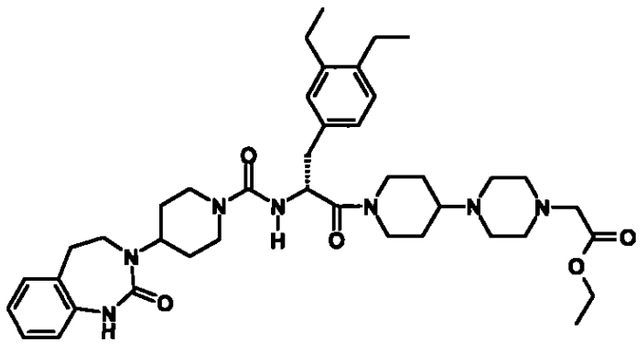
Preparación análoga al Ejemplo 34, a partir de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético.

Rendimiento: 42% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 729

Ejemplo 65

Éster etílico de ácido {4-[1-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético



Preparación análoga al Ejemplo 34, a partir de ácido (R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético.

Rendimiento: 33% del teórico

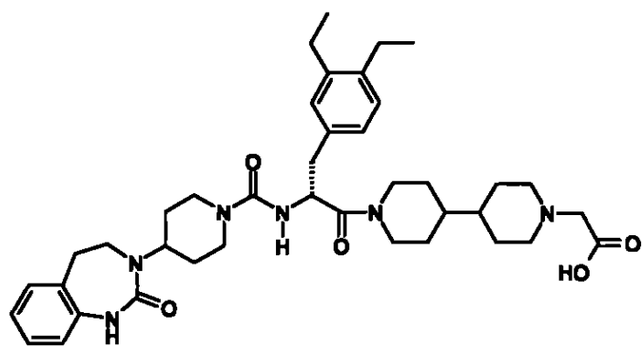
ESI-MS: $(M+H)^+$ 730

Ejemplo 66

477

Ácido [1'-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

---



Una mezcla a base de 150 mg (0,21 mmol) de éster etílico de ácido [1'-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético, 20 ml de THF y 2,5 ml de NaOH 1 M se agitó durante 12 h a TA. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y, mediante la adición de HCl 0,1 M, el pH de la mezcla de reacción se ajustó exactamente en 7,0. El precipitado se filtró con succión, se lavó con un poco de agua y se secó.

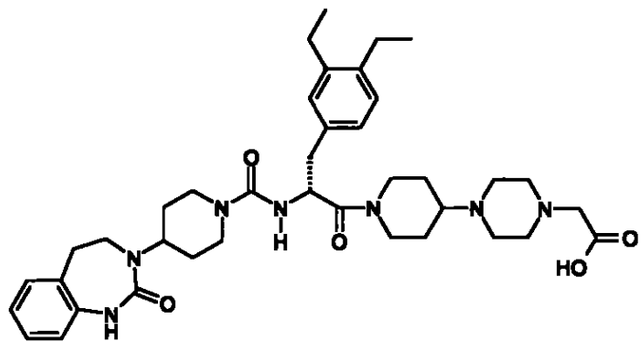
Rendimiento: 139 mg (90% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 701

Ejemplo 67

Ácido {4-[1-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

---



Preparación análoga al Ejemplo 66, a partir de éster etílico de ácido {4-[1-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético.

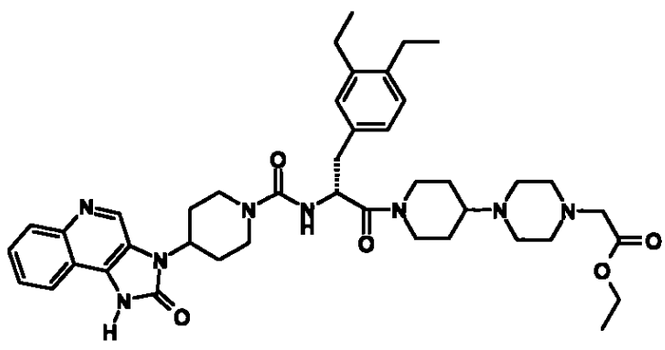
Rendimiento: 99% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 702

Ejemplo 68

Éster etílico de ácido {4-[1-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

---



479

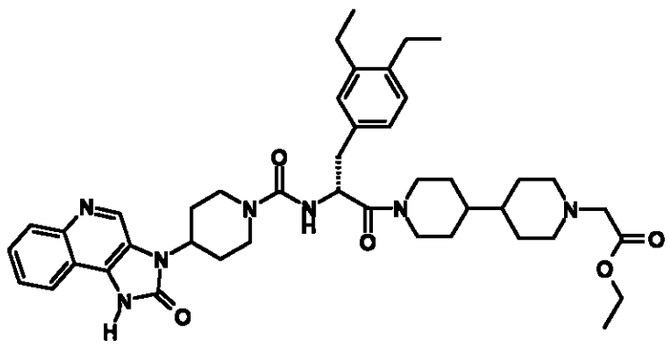
Preparación análoga al Ejemplo 1i), a partir de 3-piperidin-4-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y éster etílico de ácido (4-{1-[(R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético.

Rendimiento: 64% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 753

Ejemplo 69

Éster etílico de ácido [1'-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético



Preparación análoga al Ejemplo 1i), a partir de 3-piperidin-4-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y éster etílico de ácido {1'-[(R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-propionil]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético.

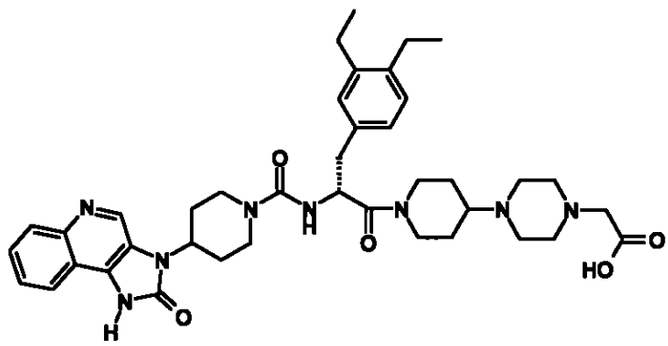
Rendimiento: 49% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 752

Ejemplo 70

Ácido {4-[1-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-

amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético



Preparación análoga al Ejemplo 66, a partir de éster etílico de ácido {4-[1-[(R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético.

Rendimiento: 42% del teórico

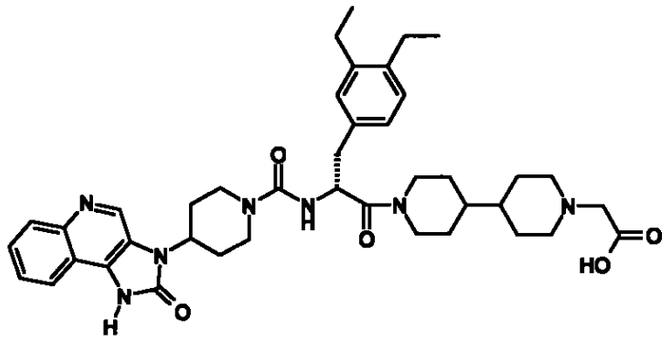
ESI-MS: $(M+H)^+$ 725

Ejemplo 71

Ácido [1'-((R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

---

481



Preparación análoga al Ejemplo 66, a partir de éster etílico de ácido [1'-[(R)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético.

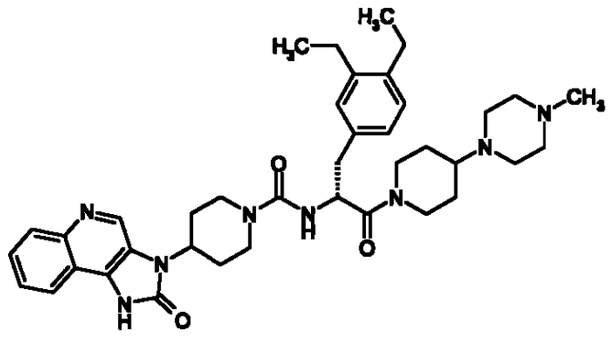
Rendimiento: 69% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 724

Ejemplo 72

[(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparación análoga al Ejemplo 17), a partir de (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-

482

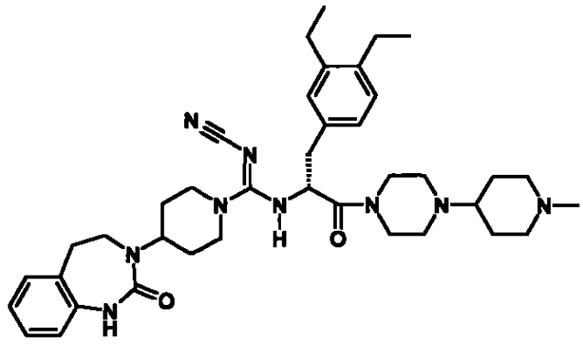
piperidin-1-il]-propan-1-ona y 3-piperidin-4-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

Rendimiento: 25% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 681

Ejemplo 73

N-[1-{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida

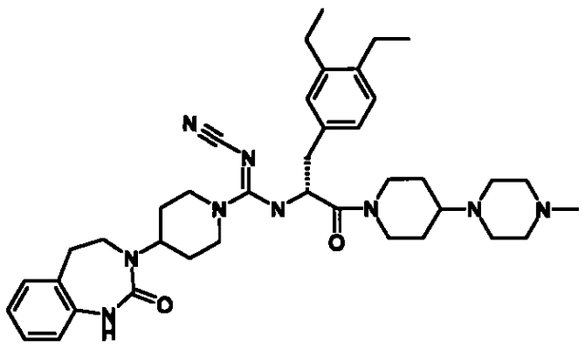


Una mezcla a base de 390 mg (1,01 mmol) de (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona, 270 mg (1,01 mmol) de difenilcianocarbonimidato y 50 ml de DCM se agitó durante 4 h a TA y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con 30 ml de acetonitrilo y 270 mg (1,10 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona y se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía. Las fracciones de producto se concentraron, el residuo se mezcló triturando con PE y se filtró con succión.

Rendimiento: 200 mg (29% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ 682
R_f: 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 74

N-[1-{(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida

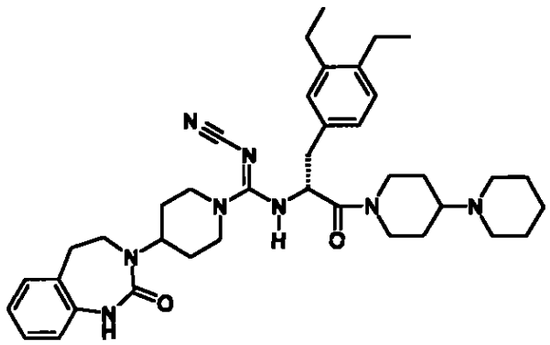


Preparación análoga al Ejemplo 73, a partir de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-2-ona y (R)-2-amino-3-(3,4-dietil-fenil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona.
Rendimiento: 26% del teórico
ESI-MS: $(M+H)^+$ 682
R_f: 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 75

N-[1-{(R)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida

---



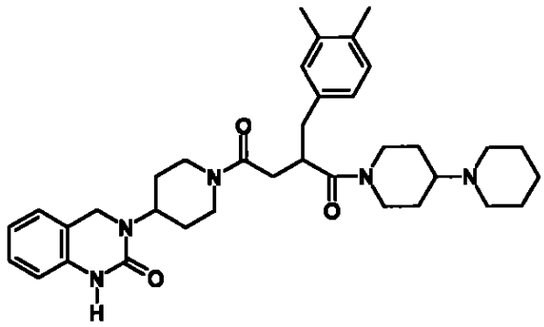
Preparación análoga al Ejemplo 73, a partir de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d][1,3]diazepin-2-ona y (R)-2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1-'-il-3-(3,4-dietil-fenil)-propan-1-ona.

Rendimiento:	15% del teórico
ESI-MS:	$(M+H)^+$ 667
R_f:	0,49 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 76

1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(3,4-dimetil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



76a) Éster terc.-butílico de ácido 4-(3,4-dimetil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico

A la solución a base de 8,80 ml (34,0 mmol) de éster 4-terc.-butílico de ácido 2-etoxicarbonil-succínico en 140 ml de THF se añadieron en porciones, bajo enfriamiento con hielo, 1,56 g (35,7 mmol) de hidruro de sodio (al 55% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, se añadieron lentamente, gota a gota, a la mezcla enfriada con hielo 6,5 g (32,6 mmol) de 4-bromometil-1,2-dimetil-benceno disueltos en 70 ml de THF, y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con solución de ácido cítrico al 20% y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron a presión reducida.

Rendimiento:	11,6 g (91% del teórico)
R_f:	0,6 (gel de sílice, PE/EtOAc/ácido acético glacial 8:2:0,5)

76b) Ácido 4-(3,4-dimetil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico

Una mezcla a base de 11,6 g (29,5 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(3,4-dimetil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico y 100 ml de DCM se combinó con 20 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA y se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 10,0 g (100% del teórico)
R_f: 0,35 (gel de sílice, PE/EtOAc/ácido acético glacial 8:2:0,5)

76c) Éster dietílico de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

Una mezcla a base de 10,0 g (29,7 mmol) de ácido 4-(3,4-dimetil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico, 10,5 g (32,7 mmol) de TBTU, 4,2 g (30,5 mmol) de HOBt, 5,8 ml (32,4 mmol) de etildiisopropilamina, 270 ml de THF y 30 ml de agua se agitó durante 15 min a TA y, a continuación, se combinó con 7,6 g (32,9 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3-dihidro-1H-quinazolin-2-ona. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló agitando con 150 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, se filtró con succión, se lavó con agua y se secó en la estufa de secado por aire circulante.

Rendimiento: 15,6 g (96% del teórico)
R_f: 0,77 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

76d) Ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-4-{4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Una solución de 15,5 g (28,2 mmol) de éster dietílico de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico en 100 ml de EtOH se mezcló con 11,2 g (169,7 mmol) de KOH disueltos en 150 ml de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de la adición de otros 11,2 g (169,7 mmol) de KOH, disueltos en 150 ml de agua, se calentó de nuevo durante 5 h a reflujo, luego se mezcló con 150 ml de agua y el precipitado se filtró con succión. La torta de filtración se disolvió en 500 ml de agua, se lavó dos veces con sendos 100 ml de EtOAc y, mediante la adición de HCl

conc., se ajustó a pH 4. El precipitado resultante se filtró con succión y se secó en la estufa de secado por aire circulante.

Rendimiento: 6,7 g (53% del teórico)

R_f: 0,18 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

76e) 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(3,4-dimetil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Una mezcla a base de 0,9 g (2,0 mmol) de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-4-{4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, 0,71 g (2,2 mmol) de TBTU, 0,28 g (2,1 mmol) de HOBt, 0,39 ml (2,2 mmol) de etildiisopropilamina, 45 ml de THF y 5 ml de agua se agitó durante 10 min a TA, se combinó con 0,37 g (2,1 mmol) de [1,4']bipiperidinilo y se agitó durante otras 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con DCM/MeOH (95:5). Las fases orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y el residuo se mezcló triturando con diisopropiléter y se filtró con succión.

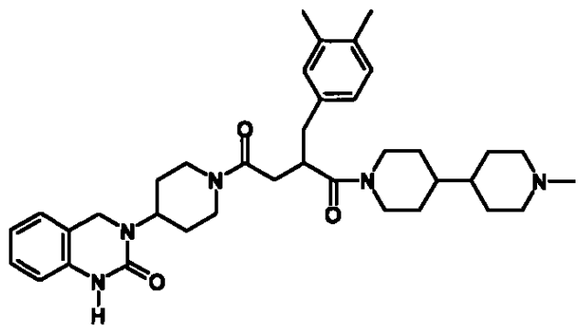
Rendimiento: 0,6 g (50% del teórico)

R_f: 0,52 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 77

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

488



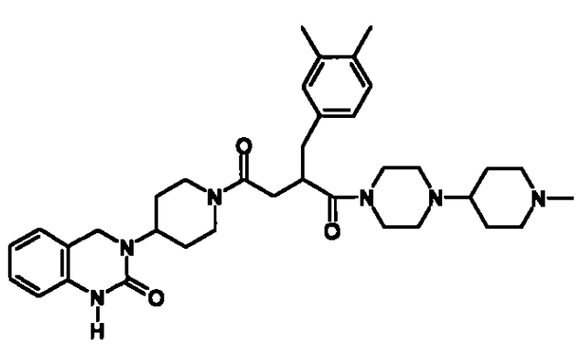
Preparación análoga al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-metil-[4,4']-bipiperidinilo.

Rendimiento:	33% del teórico
R_f:	0,36 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 78

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



489

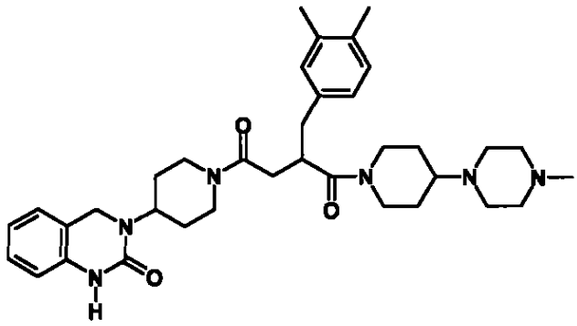
Preparación análoga al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina.

Rendimiento: 27% del teórico

R_f: 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 79

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Preparación análoga al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina.

Rendimiento: 33% del teórico

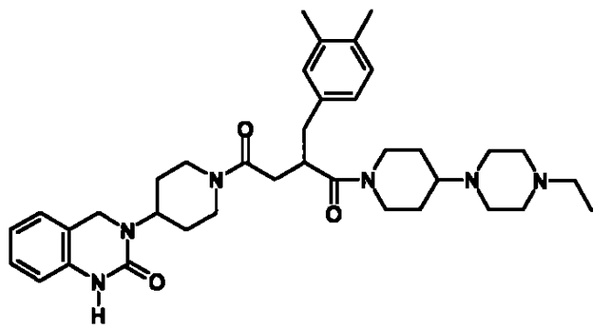
R_f: 0,53 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 80

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperi-

din-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



Preparación análoga al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-etil-4-piperidin-4-il-piperazina.

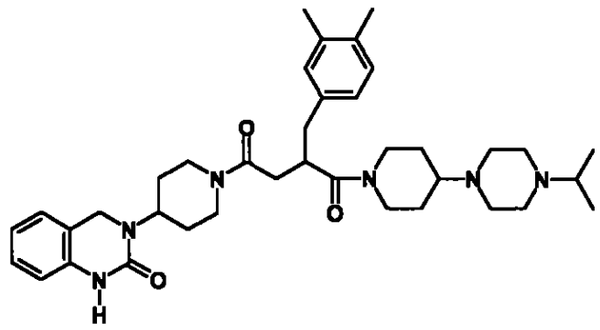
Rendimiento:	29% del teórico
R_f:	0,61 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 81

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---

491



Preparación análoga al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-(3,4-dimetil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-isopropil-4-piperidin-4-il-piperazina.

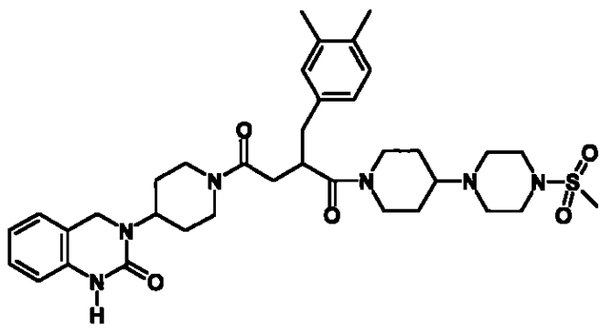
Rendimiento: 18% del teórico

R_f: 0,59 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 82

2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



Preparación análoga al Ejemplo 76e), a partir de ácido

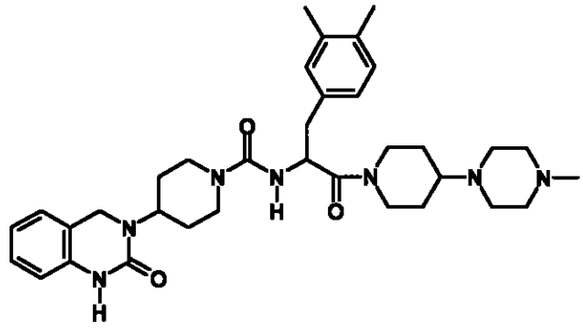
2-(3,4-dimetil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-metanosulfonil-4-piperidin-4-il-piperazina.

Rendimiento: 45% del teórico

R_f: 0,65 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 83

{1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



83a) Éster etílico de ácido 2-amino-3-(3,4-dimetil-fenil)-propiónico

Una mezcla a base de 18,6 g (93,5 mmol) de 4-bromometil-1,2-dimetil-benceno, 25,0 g (93,5 mmol) de éster etílico de ácido (benzhidrilen-amino)-acético, 3,29 g (10,0 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio, 41,3 g (250 mmol) de K_2CO_3 x 1,5 H_2O y 600 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se recogió con 500 ml de dietiléter y se mezcló, bajo intensa agitación, con 250 ml de HCl semiconc. A continuación, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces

con dietiléter y, mediante la adición de $NaHCO_3$ sólido, se neutralizó. La fase acuosa se extrajo con sacudimiento tres vcees, en cada caso con 200 ml de EtOAc, las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

Rendimiento: 11,3 g (55% del teórico)

R_f: 0,62 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

83b) Éster etílico de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A la solución, enfriada en un baño de hielo, a base de 11,0 g (49,7 mmol) de éster etílico de ácido 2-amino-3-(3,4-dimetil-fenil)-propiónico en 250 ml de THF se añadieron 10,0 g (57,9 mmol) de CDT, y se agitaron durante 1 h bajo enfriamiento en un baño de hielo y durnate 1 h a TA. A continuación, se añadieron 12,7 g (54,7 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

Rendimiento: 17,5 g (74% del teórico)

R_f: 0,6 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

83c) Ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

17,5 g (36,6 mmol) de éster etílico de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, disueltos en 100 ml de MeOH, se mezclaron con 200 ml de NaOH 1 M y se agitaron

durante una noche a TA. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó tres veces con terc.-butil-metil-éter y se combinó con 200 ml de HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se se caron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se mezcló triturando con diisopropiléter, se filtró con succión, se extrajo con agitación con dietiléter y se secó a 501C en la estufa de secado por aire circulante.

Rendimiento: 6,0 g (36% del teórico)

83d) {1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A la mezcla a base de 1,15 g (2,44 mol) de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 100 ml de THF se añadieron 0,90 g (2,80 mmol) de TBTU, 0,35 g (2,55 mol) de HOBt, 0,49 ml (2,80 mmol) de etildiisopropilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. A continuación, se añadieron 20 ml de DMF, se agitó durante 15 min y se mezcló con 0,49 g (2,65 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina. La mezcla de reacción se agitó a lo largo de la noche a TA, se concentró a presión reducida y el residuo se mezcló con 70 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y las fracciones de producto se concentraron a presión reducida, se mezclaron triturando con dietiléter y se filtraron con succión.

Rendimiento: 0,45 g (29% del teórico)

EI-MS: $(M)^+$ 615

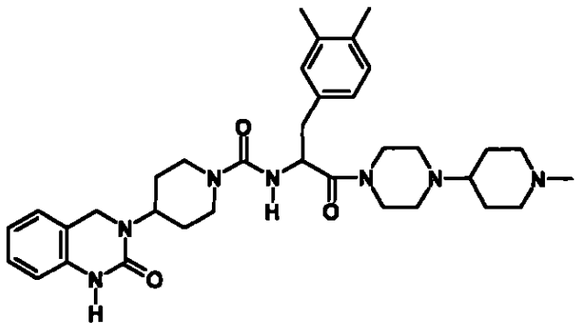
R_f: 0,49 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

495

Ejemplo 84

{1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



Preparación análoga al Ejemplo 83d), a partir de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina.

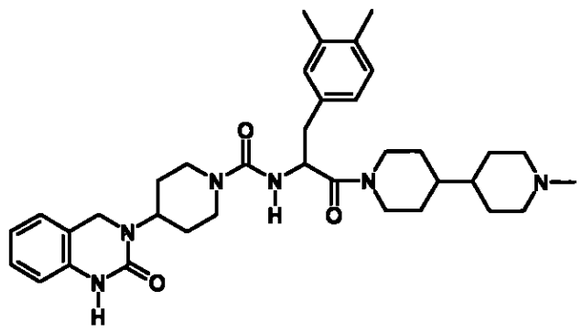
Rendimiento:	19% del teórico
EI-MS:	$(M)^+$ 615
R_f:	0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 85

{1-(3,4-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

496



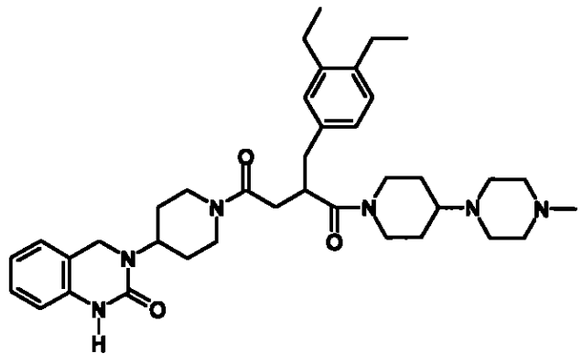
Preparación análoga al Ejemplo 83d), a partir de ácido 3-(3,4-dimetil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 1-metil-[4,4']bipiperidinilo.

Rendimiento:	35% del teórico
EI-MS:	$(M)^+$ 614
R_f:	0,42 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 86

2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



497

86a) Éster terc.-butílico de ácido 4-(3,4-dietil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico

Preparado análogamente al Ejemplo 76a), a partir de éster 4-terc.-butílico de ácido 2-etoxicarbonil-succínico y 4-bromometil-1,2-dietil-benceno.

Rendimiento: 97% del teórico

R_f: 0,35 (gel de sílice, PE/EtOAc 4:1)

86b) Ácido 4-(3,4-dietil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico

Preparado análogamente al Ejemplo 76b), a partir de éster terc.-butílico de ácido 4-(3,4-dietil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico.

Rendimiento: 100% del teórico

86c) Éster dietílico de ácido 2-(3,4-dietil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

Preparado análogamente al Ejemplo 76c), a partir de ácido 4-(3,4-dietil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico y 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.

Rendimiento: 50% del teórico

R_f: 0,6 (gel de sílice, EtOAc)

86d) Ácido 2-(3,4-dietil-bencil)-4-{4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Preparado análogamente al Ejemplo 76d), a partir de éster dietílico de ácido 2-(3,4-dietil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico.

Rendimiento: 67% del teórico

R_f: 0,6 (gel de sílice, PE/EtOAc/ácido acético glacial 7:3:0,3)

86e) 2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-

498

piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Preparada análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-(3,4-dietil-bencil)-4-{4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina.

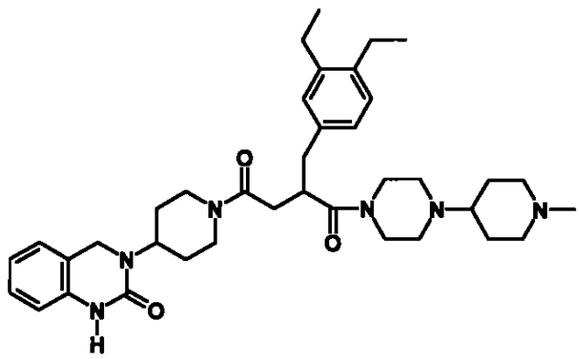
Rendimiento: 16% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f: 0,3 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 87

2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Preparada análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-(3,4-dietil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-(1-metil-piperidin-4-il-piperazina.

Rendimiento: 18% del teórico

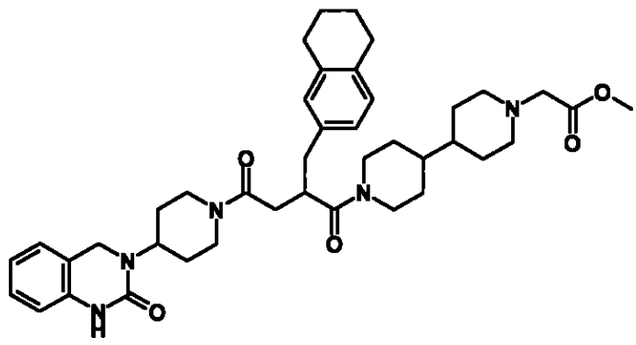
ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f: 0,15 (gel de sílice, $MeOH/NH_3$ 10:0,3)

499

Ejemplo 88

Éster metílico de ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético



88a) Éster terc.-butílico de ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-butanoico

Preparado análogamente al Ejemplo 76a), a partir de éster 4-terc.-butílico de ácido 2-etoxicarbonil-succínico y 6-bromometil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalina.

Rendimiento: 66% del teórico

88b) Ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-butanoico

Preparado análogamente al Ejemplo 76b), a partir de éster terc.-butílico de ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-butanoico.

Rendimiento: 100% del teórico

88c) Éster dietílico de ácido 2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-malónico

Preparado análogamente al Ejemplo 76c), a partir de ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-butanoico y 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.

Rendimiento: 71% del teórico

88d) Ácido 4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butanoico

Preparado análogamente al Ejemplo 76d), a partir de éster dietílico de ácido 2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-malónico.

Rendimiento: 95% del teórico

88e) Éster metílico de ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butanoico y éster metílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético.

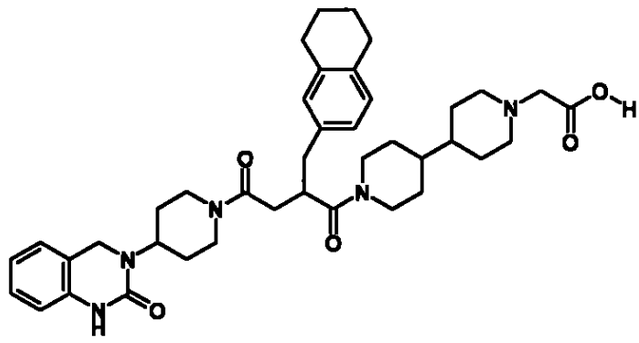
Rendimiento: 6% del teórico

EI-MS: $(M)^+$ 697

Ejemplo 89

Ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético

501



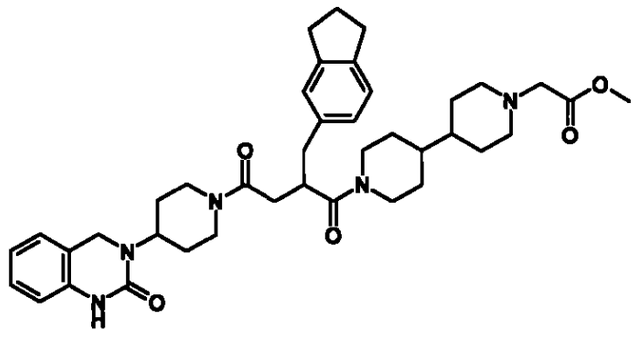
Preparación análoga al Ejemplo 66, a partir de éster metílico de ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético.

Rendimiento: 17% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 684

Ejemplo 90

Éster metílico de ácido (1'-[2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético



90a) Éster terc.-butílico de ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-indan-5-il-butanoico

502

Preparado análogamente al Ejemplo 76a), a partir de éster 4-terc.-butílico de ácido 2-etoxicarbonil-succínico y 5-bromometil-indano.
Rendimiento: 100% del teórico

90b) Ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-indan-5-il-butanoico
Preparado análogamente al Ejemplo 76b), a partir de éster terc.-butílico de ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-indan-5-il-butanoico.
Rendimiento: 100% del teórico

90c) Éster dietílico de ácido 2-indan-5-ilmetil-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico
Preparado análogamente al Ejemplo 76c), a partir de ácido 3,3-bis-etoxicarbonil-4-indan-5-il-butanoico y 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.
Rendimiento: 61% del teórico

90d) Ácido 2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico
Preparado análogamente al Ejemplo 76d), a partir de éster dietílico de ácido 2-indan-5-ilmetil-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico.
Rendimiento: 100% del teórico

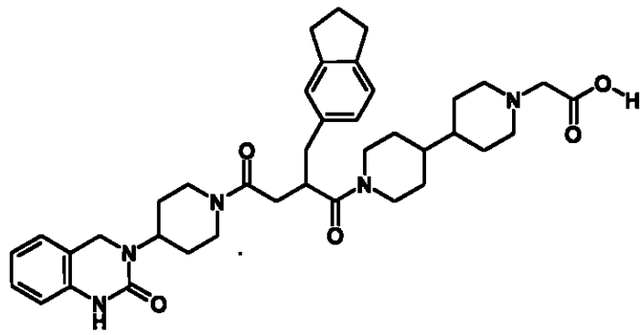
90e) Éster metílico de ácido (1'-[2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético
Preparado análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y éster metílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético.
Rendimiento: 5% del teórico

503

ESI-MS: $(M+H)^+$ 684

Ejemplo 91

Ácido ((1'-{2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético



Preparación análoga al Ejemplo 66, a partir de éster metílico de ácido (1'-{2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético.

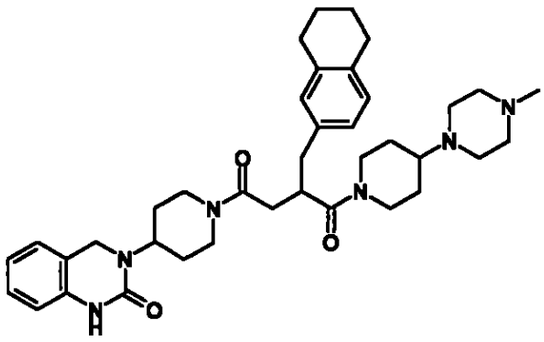
Rendimiento: 10% del teórico

ESI-MS: $(M+H)^+$ 670

Ejemplo 92

1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4 diona

504



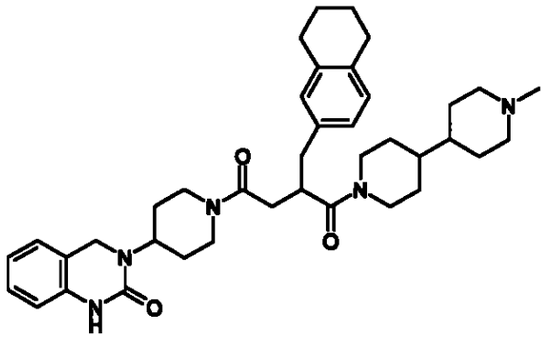
Preparada análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 4-oxo-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butanoico.

Rendimiento: 46% del teórico

Tienpo de retención (HPLC): 6,0 min (método A)

Ejemplo 93

1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4 diona



Preparada análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 4-oxo-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-pipe-

505

ridin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butanoico y 1-metil-[4,4']bipiperidinilo.

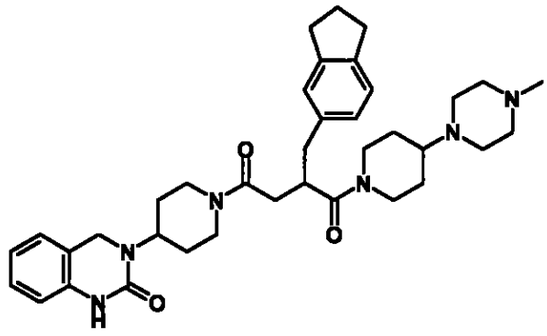
Rendimiento: 44% del teórico

Tienpo de retención (HPLC): 6,5 min (método A)

Ejemplo 94

2-indan-5-ilmetil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4 diona

---



Preparada análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 4-oxo-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butanoico y 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina.

Rendimiento: 51% del teórico

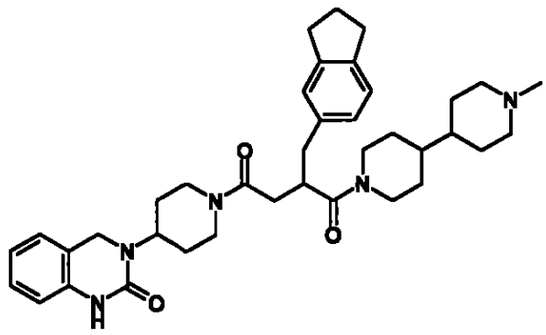
Tienpo de retención (HPLC): 5,7 min (método A)

Ejemplo 95

2-indan-5-ilmetil-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4 diona

---

506



Preparada análogamente al Ejemplo 76e), a partir de ácido 2-indan-5-ilmetil-4-oxo-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 1-metil-[4,4']-bipiperidinilo.

Rendimiento: 51% del teórico

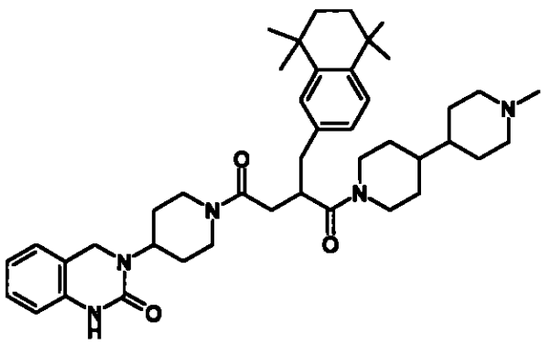
Tienpo de retención (HPLC): 6,2 min (método A)

Con los procedimientos descritos se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo 96

1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4 diona

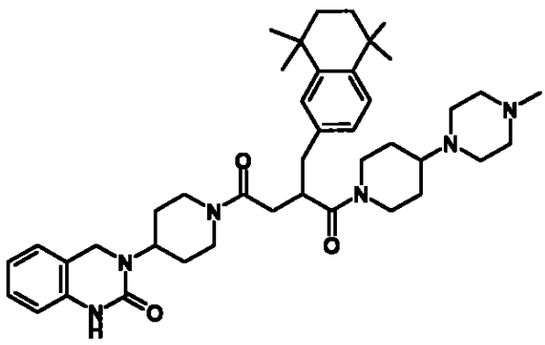
507



Ejemplo 97

1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4 diona

---

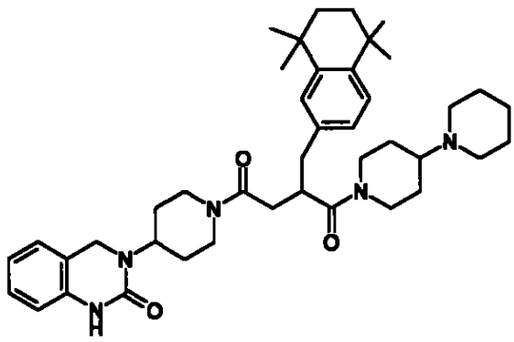


Ejemplo 98

1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4 diona

---

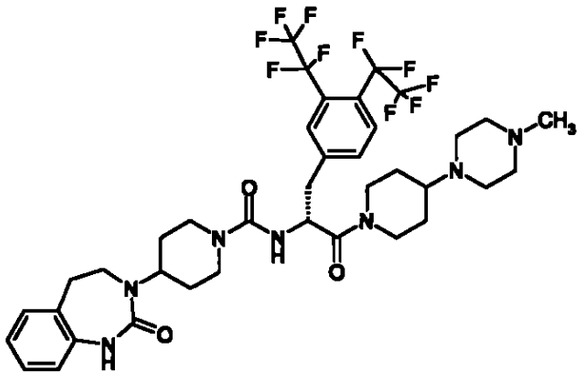
508



Ejemplo 99

{(R)-1-(3,4-bis-pentafluoroetil-bencil)-2-[4-(4-metil--piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---

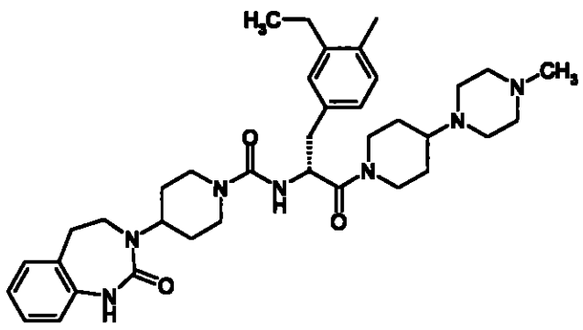


Ejemplo 100

{(R)-1-(3-etil-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-

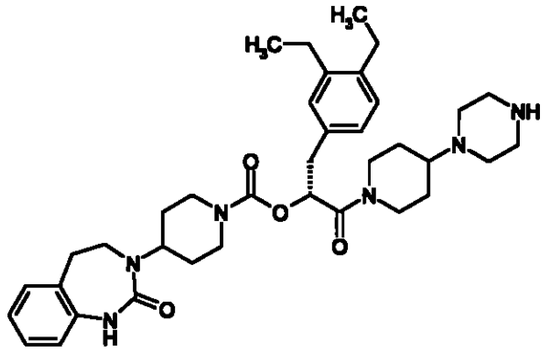
509

carboxílico



Ejemplo 101

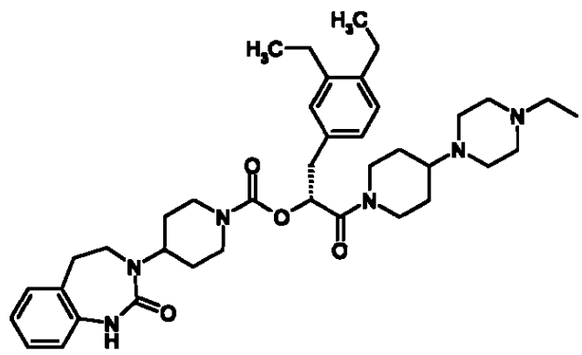
Éster (R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo 102

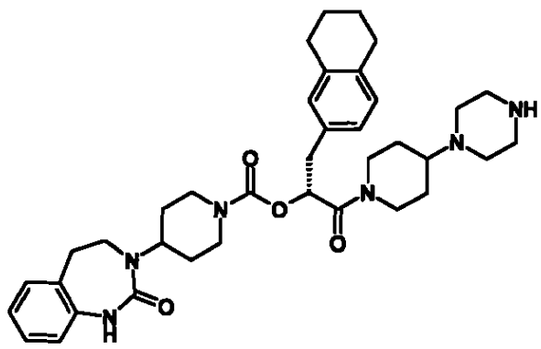
Éster (R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-

tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo 103

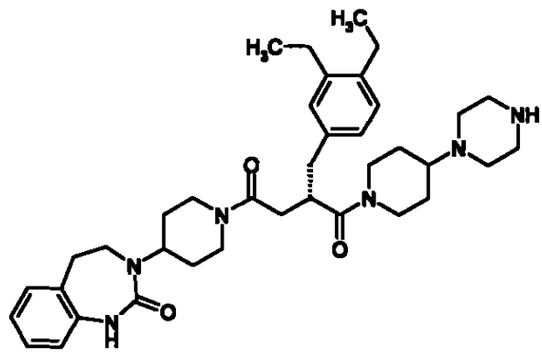
Éster (R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo 104

(S)-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

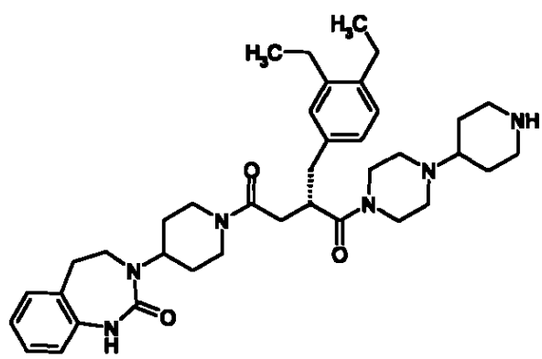
---



Ejemplo 105

(S)-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona

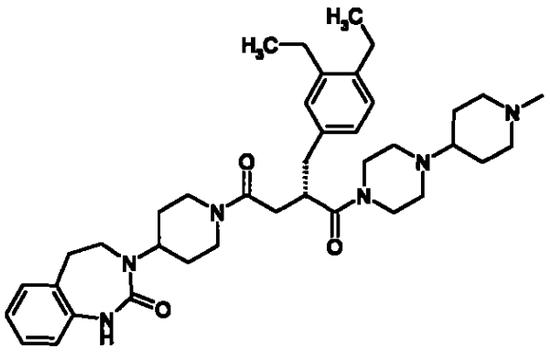
---



Ejemplo 106

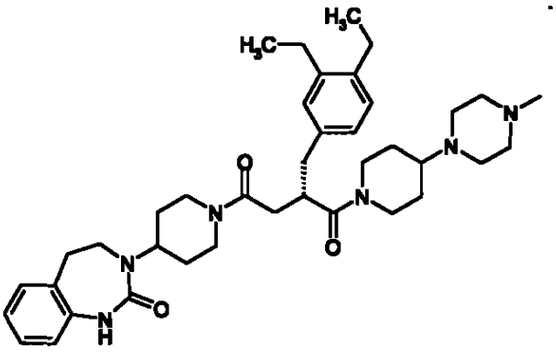
512

(S)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Ejemplo 107

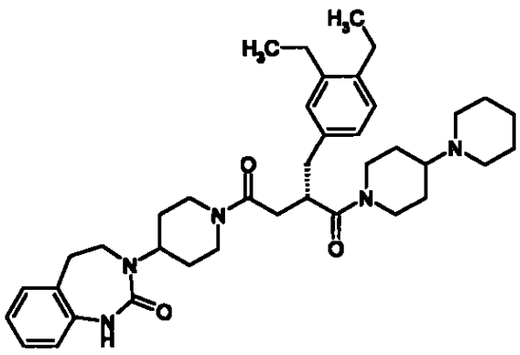
(S)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



513

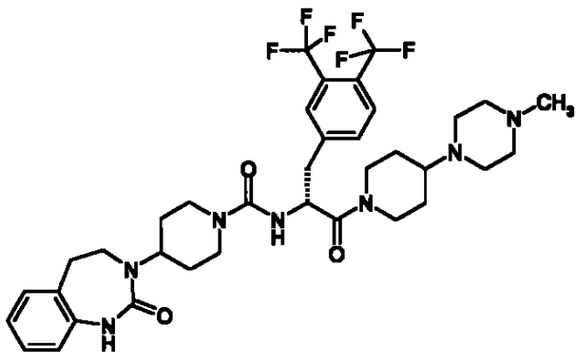
Ejemplo 108

(S)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Ejemplo 109

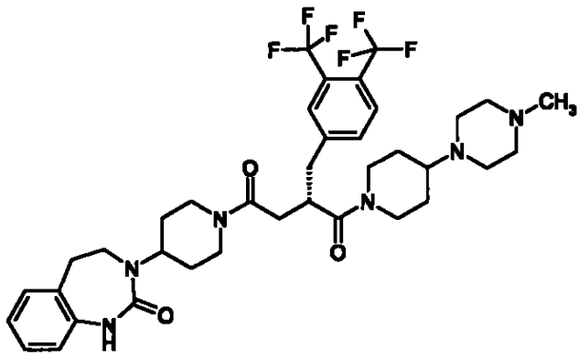
{(R)-1-(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



514

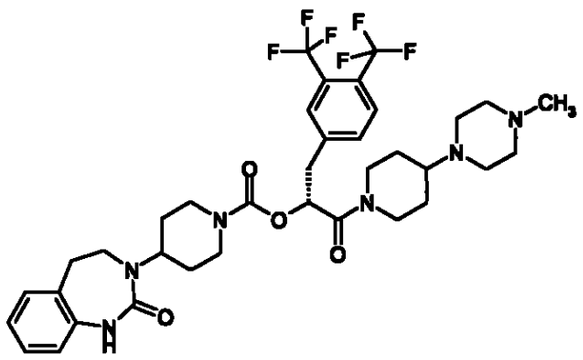
Ejemplo 110

(S)-2-(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Ejemplo 111

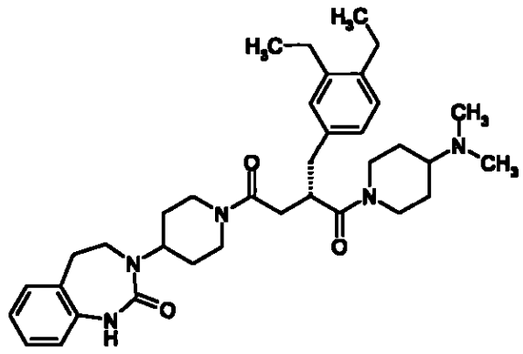
Éster (R)-1-(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



515

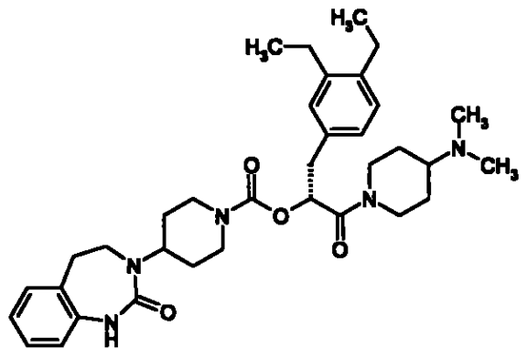
Ejemplo 112

(S)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



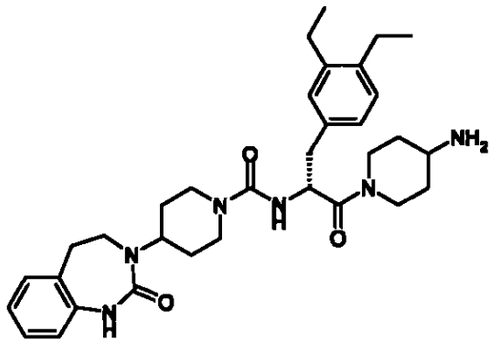
Ejemplo 113

Éster (R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



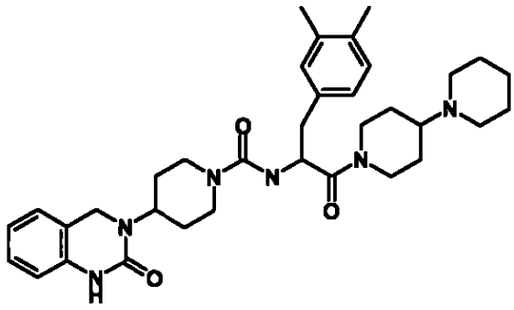
Ejemplo 114

[(R)-2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzo-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo 115

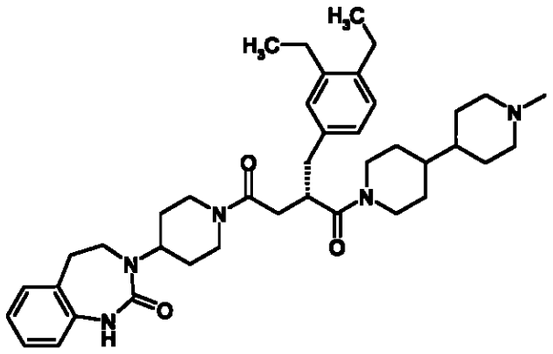
[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-1-(3,4-dimetil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



517

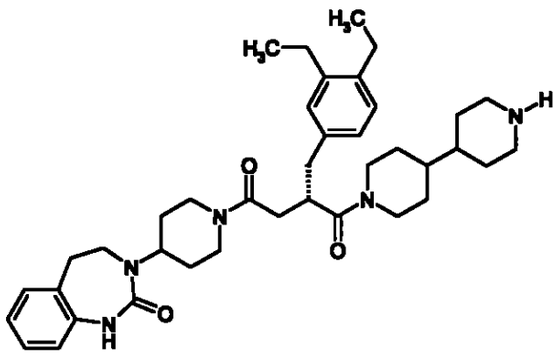
Ejemplo 116

(S)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Ejemplo 117

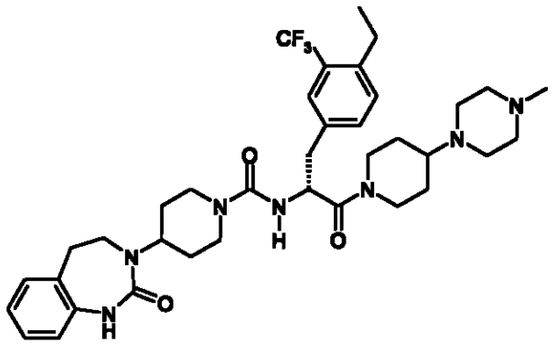
(S)-1-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



518

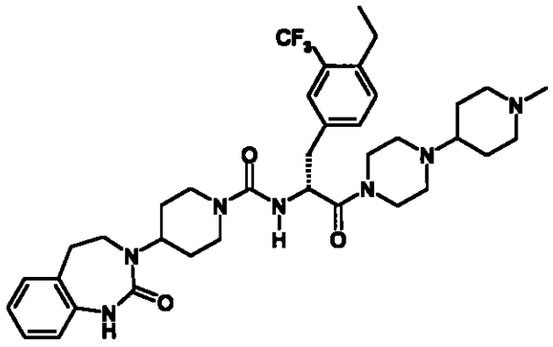
Ejemplo 118

{(R)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo 119

{(R)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

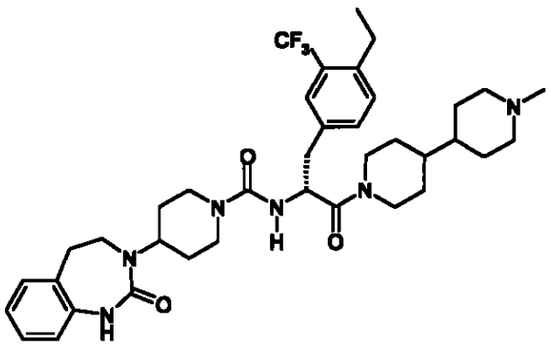


519

Ejemplo 120

[(R)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

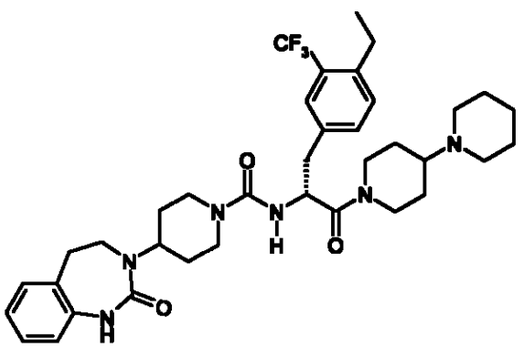
---



Ejemplo 121

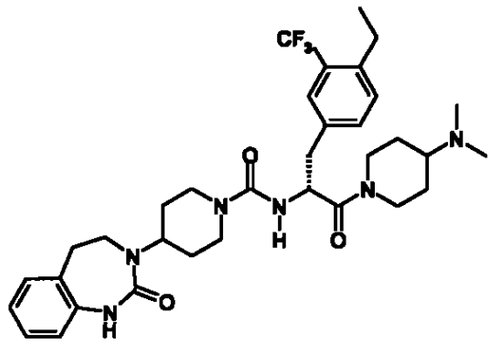
[(R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



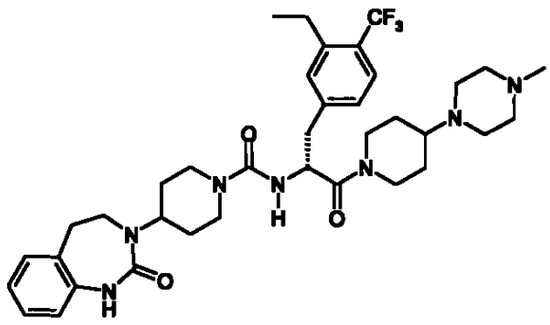
Ejemplo 122

[(R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



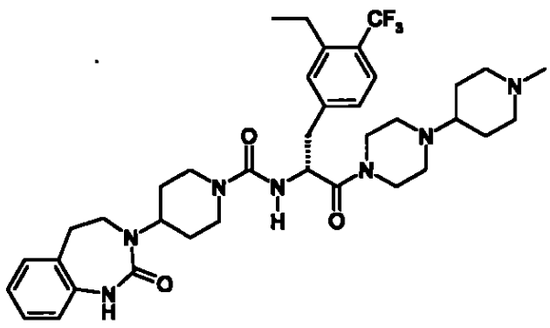
Ejemplo 123

{(R)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



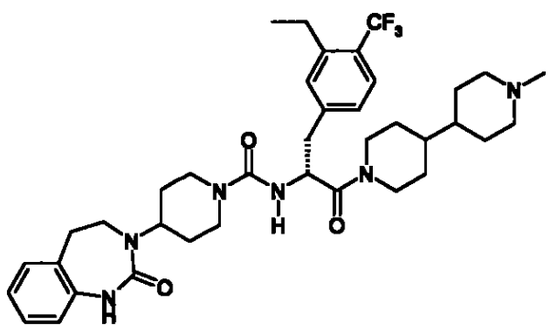
Ejemplo 124

{(R)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



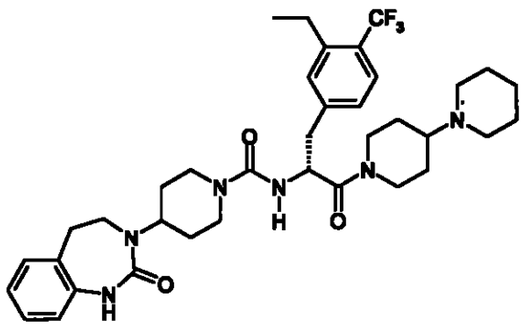
Ejemplo 125

[(R)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



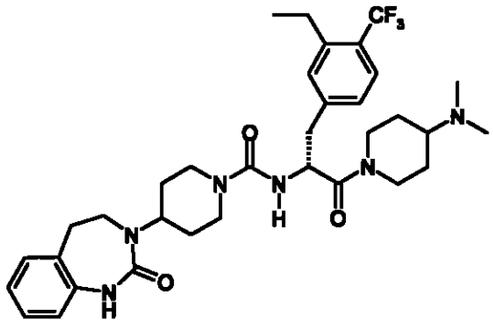
Ejemplo 126

[(R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Ejemplo 127

[(R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Los siguientes ejemplos describen la preparación de

563

formas de aplicación farmacéuticas que como principio activo contienen un compuesto arbitrario de la fórmula general (I):

Ejemplo I

Cápsulas para la inhalación de polvos con 1 mg de principio activo

Composición:
1 cápsula para la inhalación de polvos contiene:

principio activo	1,0 mg
lactosa	20,0 mg
cápsulas de gelatina dura	50,0 mg
	71,0 mg

Procedimiento de preparación:

El principio activo se muele al tamaño de grano necesario para productos de inhalación. El principio activo molido se mezcla homogéneamente con la lactosa. La mezcla se envasa en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo II

Solución para inhalación para Respimat7 con 1 mg de principio activo

Composición:
1 carrera contiene:

principio activo	1,0 mg
cloruro de benzalconio	0,002 mg
edetato disódico	0,0075 mg
agua purificada hasta	15,0 µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo y el cloruro de benzalconio se

disuelven en agua y se envasan en cartuchos de Respimat7.

Ejemplo III

Solución de inhalación para nebulizadores con 1 mg de principio activo

Composición:
1 frasquito contiene:

principio activo	0,1	g
cloruro de sodio	0,18	g
cloruro de benzalconio	0,002	g
agua purificada hasta	20,0	ml

Procedimiento de preparación:

El principio activo, el cloruro de sodio y el cloruro de benzalconio se disuelven en agua.

Ejemplo IV

Aerosol de dosificación con gas propulsor con 1 mg de principio activo

Composición:
1 carrera contiene:

principio activo	1,0 mg
lecitina	0,1 %
gas propulsor hasta	50,0 µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo micronizado se suspende homogéneamente en una mezcla a base de lecitina y gas propulsor. La suspensión se envasa en un recipiente de presión con válvula dosificadora.

525

Ejemplo V

Esprai nasal con 1 mg de principio activo

Composición:

principio activo	1,0	mg
cloruro de sodio	0,9	mg
cloruro de benzalconio	0,025	mg
edetato disódico	0,05	mg
agua purificada hasta	0,1	ml

Procedimiento de preparación:

El principio activo y los coadyuvantes se disuelven en agua y se envasan en un recipiente correspondiente.

Ejemplo VI

Solución para inyección con 5 mg de sustancia activa por cada 5 ml

Composición:

sustancia activa	5 mg
glucosa	250 mg
albúmina de suero humano	10 mg
glicofurol	250 mg
agua para fines de inyección hasta	5 ml

Preparación:

Disolver glicofurol y glucosa en agua para fines de inyección; añadir albúmina de suero humano; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar hasta el volumen de la tanda con agua para fines de inyección; envasar en ampollas bajo gasificación con nitrógeno.

Ejemplo VII

Solución para inyección con 100 mg de sustancia activa por cada 20 ml

Composición:

sustancia activa	100 mg
dihidrogenofosfato monopotásico = KH_2PO_4	12 mg
hidrogenofosfato disódico = $Na_2HPO_4A2H_2O$	2 mg
cloruro de sodio	180 mg
albúmina de suero humano	50 mg
polisorbat 80	20 mg
agua para fines de inyección hasta	20 mg

Preparación:

Disolver glicofurol y glucosa en agua para fines de inyección; añadir albúmina de suero humano; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar hasta el volumen de la tanda con agua para fines de inyección; envasar en ampollas bajo gasificación con nitrógeno.

Ejemplo VIII

Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	10 mg
manita	300 mg
albúmina de suero humano	20 mg
agua para fines de inyección hasta	2 ml

Preparación:

Disolver manita en agua para fines de inyección; añadir albúmina de suero humano; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar hasta el volumen de la tanda con agua para fines de inyección; envasar en viales; liofilizar.

Disolvente para el liofilizado:

Polisorbat 80 = Tween 80	20 mg
manita	200 mg
agua para fines de inyección hasta	10 ml

Preparación:

Disolver polisorbat 80 y manita en agua para fines de inyección; envasar en ampollas.

Ejemplo IX

Comprimidos con 20 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	20 mg
lactosa	120 mg
almidón de maíz	40 mg
estearato de magnesio	2 mg
povidon K 25	18 mg

Preparación:

Mezclar homogéneamente la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz; granular con una solución acuosa de povidon; mezclar con estearato de magnesio; prensar en una prensa para comprimidos; peso del comprimido 200 mg.

Ejemplo X

Cápsulas con 20 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	20 mg
almidón de maíz	80 mg
ácido silícico muy disperso	5 mg

estearato de magnesio 2,5 mg

Preparación:

Mezclar homogéneamente la sustancia activa, el almidón de maíz y el ácido silícico; mezclar con estearato de magnesio; envasar la mezcla en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo XI

Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	50 mg
grasa dura, c.s. hasta	1700 mg

Preparación:

Fundir la grasa dura a aproximadamente 38ºC; dispersar homogéneamente la sustancia activa muy molida en grasa dura fundida; después del enfriamiento hasta aproximadamente 35ºC, verter en moldes previamente enfriados.

Ejemplo XII

Solución para inyección con 10 mg de sustancia activa por cada 1 ml

Composición:

sustancia activa	10 mg
manitol	50 mg
albúmina de suero humano	10 mg
agua para fines de inyección hasta	1 ml

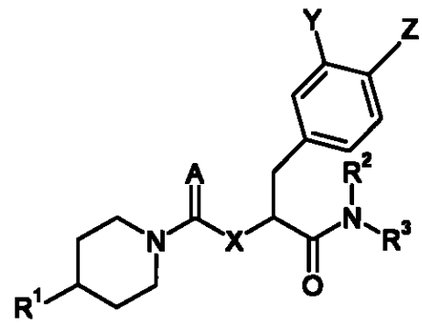
Preparación:

Disolver el manitol en agua para fines de inyección;

añadir albúmina de suero humano; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar hasta el volumen de la tanda con agua para fines de inyección; envasar en ampollas bajo gasificación con nitrógeno.

REIVINDICACIONES

1.- Antagonistas de CGRP de la fórmula general



, (I)

en la que significan

A un átomo de oxígeno o azufre, un grupo fenilsulfonilamino o cianimino,

X un átomo de oxígeno o azufre, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, o un grupo metileno, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

Y y Z, independientemente uno de otro, en cada caso un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificado, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos alquilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 4 a 8 miembros,

R^1 un heterociclo aza, diaza, triaza, oxaza, tiaza, tiadiaza o S,S-dióxido-tiadiaza de 5 a 7 miembros, saturado, insaturado una o dos veces,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de carbono o nitrógeno, conteniendo uno o dos grupos carbonilo o tiocarbonilo

contiguos a un átomo de nitrógeno,
pudiendo estar sustituidos en uno de los átomos de nitrógeno con un grupo alquilo,
pudiendo estar sustituidos en uno o en dos átomos de carbono con un grupo alquilo, con un grupo fenilo, fenilmetilo, naftilo, biofenililo, piridinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1-metilpirazolilo, imidazolilo o 1-metilimidazolilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,
y pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, naftilo, piridina, diazina, 1,3-oxazol, tienilo, furano, tiazol, pirrol, N-metilpirrol o quinolina, con un anillo de 1H-quinolin-2-ona, eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo alquilo, o con un anillo de imidazol o N-metilimidazol, o también dos dobles enlaces olefínicos de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados pueden estar condensados en cada caso con un anillo de fenilo,

en donde los grupos fenilo, piridinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1-metilpirazolilo, imidazolilo o 1-metilimidazolilo contenidos en R^1, así como heterociclos condensados con benzo, tieno, pirido y diazino pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo, alcoxi, nitro, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, fenilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxicarbonilo, carboxi, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilo, acetilamino,

propionilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, (4-morfolinil)-carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbo-nilamino, alcanoílo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

R^2 significa el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclohexilo, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-(1-piperidinil)-1-piperidinilo, 4-morfolinilo, hexahidro-1H-1-azepinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-alquil-1-piperazinilo o 4-(ω-hidroxi-alquil C_{2-7})-1-piperazinilo,

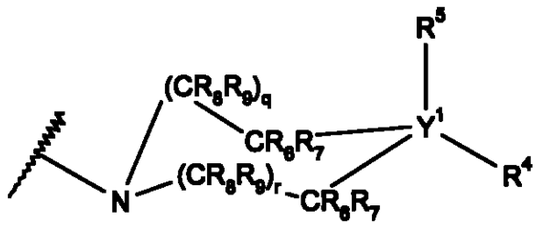
un grupo fenilo o piridinilo,

en donde los radicales heterocíclicos y grupos fenilo precedentemente mencionados, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, alcoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, aminocarbonilo, ciano, metilsulfoniloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, eventualmente sutituido con un grupo fenilo o piridinilo,

pudiendo estar unido el grupo alquilo C_{1-3} con un grupo alquilo presente en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo presente en R^2, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, con formación de un anillo,

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 o 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, amino-alquilo C_{2-7}, alquilamino-alquilo C_{2-7}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonil-amino, cicloalquilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonil-amino, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, significa el grupo carboxi, aminometilo, alquilaminometilo o dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilcarbonilo o fenilcarbonilo, que en cada caso pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o

yodo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(dialquilamino)alquilo, ω-(dialquilamino)hidroxialquilo, ω-(carboxi)alcanoílo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza, tiaza o diaza de 6 a 10 miembros, un grupo azabicicloalquilo de 6 a 10 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo o 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, un grupo metileno no unido directamente a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como el grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo y 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo pueden estar sustituidos en el anillo, una o varias veces, con un grupo alquilo C_{1-7}, una vez con un grupo fenil-alquilo C_{1-3}, alcanoílo, dialquilamino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, carboxi, carboxialcanoílo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con un grupo cicloalquilcarbonilo, azacicloalquilcarbonilo, diazacicloalquilcarbonilo u oxazacicloalquilcarbonilo, eventualmente sustituido

535

con alquilo en el anillo,
abarcando las partes alicíclicas contenidas en estos sustituyentes 3 a 10 miembros del anillo y las partes heteroalicíclicas en cada caso 4 a 10 miembros del anillo y
los radicales fenilo y piridinilo contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden estar a su vez mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo, alcoxi, metilsulfoniloxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, acetilamino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, aminocarbonilaminometilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanoílo, ω-(dialquilamino)alcanoílo, ω-(carboxi)alcanoílo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

R^5 un átomo de hidrógeno,
un radical alquilo C_{1-4}, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquilamino, dialquilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-morfolinilo o hexahidro-1H-1-azepinilo,
un grupo alcoxicarbonilo, el grupo ciano o aminocarbonilo o también, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, un par de electrones libre,
o, cuando Y^1 no representa un átomo de nitrógeno, también el átomo de flúor,
R^4, junto con R^5 e Y^1, un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH- o -N(alquilo)-,
pudiendo estar reemplazado un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno dentro del grupo R^4 precednetemente

536

mencionado por un radical protector,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-3}- o dialquil C_{1-3}-amino o también, cuando Y^1 no representa un átomo de nitrógeno, el átomo de flúor, y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

en donde todos los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, pudiendo estar sustituido cada grupo metileno con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo con hasta 3 átomos de flúor,

todos los grupos cicloalquilo precedentemente mencionados, así como los grupos cicloalquilo presentes dentro de los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, pueden abarcar 3 a 10 átomos de carbono, pudiendo estar sustituido cada grupo metileno con hasta 2 átomos de flúor,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales.

2.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

A, X, Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1, y

R^1 significa un heterociclo aza, diaza, triaza o tiaza de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado una o dos veces,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de carbono o nitrógeno,

conteniendo uno o dos grupos carbonilo contiguos a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos en un átomo de nitrógeno con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o 1-metilpirazolilo, y

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, naftilo, piridina, diazina, tienilo o quinolina, o con un anillo de 1H-quinolin-2-ona, eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo metilo,

en donde los grupos fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo o 1-metilpirazolilo, contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo, pirido y diazino pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo, alcoxi, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados o los grupos alquilo contenidos en los radicales precedentemente mencionados, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o de cadena lineal, pudiendo estar sustituido cada grupo metileno con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo con hasta 3 átomos de flúor, y

los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con

grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

3.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que
A, X, Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se define en la reivindicación 1,
R^1 significa un heterociclo diaza o triaza de 5 a 7 miembros, saturado, insaturado una vez,
estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de nitrógeno, conteniendo un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno,
pudiendo estar sustituidos adicionalmente en un átomo de carbono con un grupo fenilo, y
pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, tienilo o quinolina,
en donde los grupos fenilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, metoxi, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, pero preferiblemente están no sustituidos o están monosustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,
en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los

539

radicales precedentemente mencionados, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

4.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que
A, X, Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se define en la reivindicación 1, y
R^1 significa un grupo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo o 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo,

pudiendo estar los heterociclos mono- y bi-cíclicos precedentemente mencionados sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con un grupo metoxi,

en donde los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus

mezclas y sus sales.

5.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

A, X, Y, Z y R^1 están definidos como en la reivindicación 1, y

R^2 significa el átomo de hidrógeno o

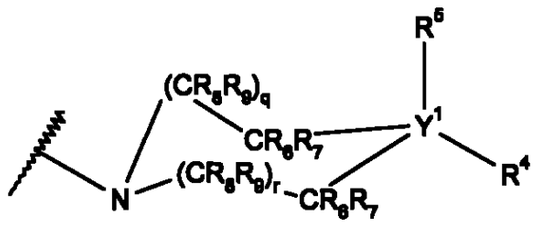
un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino,

en donde los radicales heterocíclicos y grupos fenilo precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, alcoxi, 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} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, pudiendo estar unido el grupo alquilo C_{1-3} con un grupo alquilo presente en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo presente en R^2, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 7 miembros, o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general

541



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 o 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 significa el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino o dialquilamino,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, un grupo dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,

un grupo azacicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo oxaza o diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros o un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, un grupo metileno no unido directamente a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, con un grupo bencilo, cicloalquil

C_{3-6}-alquilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi o carboxialquilo,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-3}, o

cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_{1-3}- o di-(alquil C_{1-3})-amino y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

6.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

A, X, Y, Z y R^1 están definidos como en la reivindicación 1, y

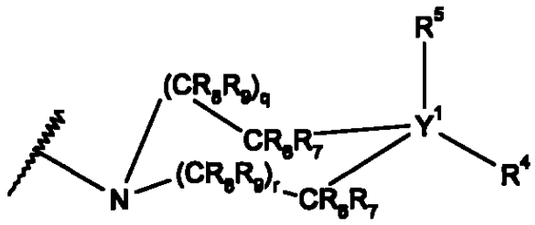
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

en donde el grupo fenilo precedentemente mencionado puede estar sustituido con un grupo amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3},

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



, (III)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 o 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo o piridinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,

un grupo dimetilamino, dietilamino, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-1-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 4-morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(dimetilamino)-piperidin-1-ilo, 4-(dietilaminometil)-

piperidin-1-ilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperazin-1-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo,

R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^6 y R^7, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino, y

R^8 y R^9, representan en cada caso el átomo de hidrógeno,

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

7.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

A significa un átomo de oxígeno, un grupo cianimino o fenilsulfonilimino,

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, o un grupo metileno, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

Y y Z, independientemente uno de otro, significan en cada caso un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificado, en

el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos alquilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 4 a 8 miembros,

R^1 significa un heterociclo diaza o triaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados a través de un átomo de nitrógeno, conteniendo un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo, y

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, tienilo o quinolina

en donde los grupos fenilo contenidos en R^1, así como heterociclos condensados con benzo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, metoxi, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, pero preferiblemente no están sustituidos o están monosustituidos con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo metilo o metoxi,

R^2 significa el átomo de hidrógeno o

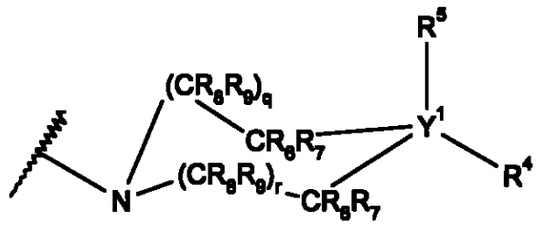
un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo,

hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino,

en donde los radicales heterocíclicos y grupos fenilo precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos metilo, alcoxi, 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} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 significa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, pudiendo estar unido el grupo alquilo C_{1-3} con un grupo alquilo presente en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo presente en R^2, y con el átomo de nitrógeno al que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 7 miembros, o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 o 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquilamino o dialquilamino,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, un grupo dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo, metilo o metoxi,

un grupo azacicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo oxaza o diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros o un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, un grupo metileno no unido directamente a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3}, con un grupo bencilo, cicloalquil C_{3-6}-alquilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi o carboxialquilo,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-3} o,

cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso el átomo de hidrógeno o un

grupo alquil C_{1-3}- o di-(alquil C_{1-3})-amino y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, o los grupos alquilo contenidos en los otros radicales mencionados, si no se indica de otro modo, contienen 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o no ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

8.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

A significa un átomo de oxígeno, un grupo cianimino o fenilsulfonilimino,

X significa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,

Y y Z, independientemente uno de otro, significan en cada caso un grupo alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificado, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos alquilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 7 miembros,

R^1 significa un grupo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-

ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo o 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo,

pudiendo estar los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados monosustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con un grupo metoxi,

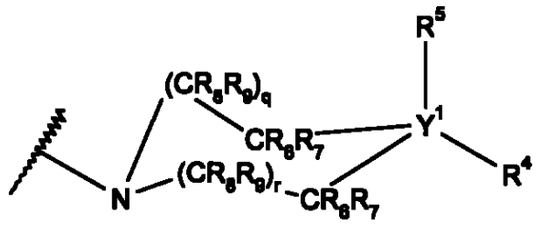
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

en donde el grupo fenilo precedentemente mencionado puede estar sustituido con un grupo amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-al quilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3}-amino-alquilo C_{1-3}, o

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



, (III)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 o 1, o
q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,
R^4 el átomo de hidrógeno,
un grupo fenilo o piridinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, metilo o metoxi,
un grupo dimetilamino, dietilamino, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-1-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 4-morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(dimetilamino)-piperidin-1-ilo, 4-(dietilaminometil)-piperidin-1-ilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperazin-1-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo,
R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,
R^6 y R^7 en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino y
R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno,

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los

otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o trisustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales.

9.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que
A significa un átomo de oxígeno o un grupo cianimino,
X significa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,
Y y Z, independientemente uno de otro, significan en cada caso un grupo metilo o etilo, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

pudiendo estar unidos entre sí los grupos metilo y etilo precedentemente mencionados, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, con formación de un anillo de 5 a 6 miembros,

R^1 un grupo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo, 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-ilo o 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-ilo,

pudiendo estar los heterociclos monocíclicos y

biciclicos precedentemente mencionados monosustituidos adicionalmente en el esqueleto de carbonos con un grupo metoxi,

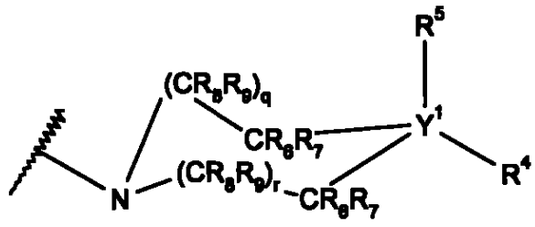
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

en donde el grupo fenilo precedentemente mencionado puede estar sustituido con un grupo amino-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-amino-al quilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3}, o

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, significan un radical de la fórmula general



, (III)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libre, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 o 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo o piridinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilcarbonilo,

metilo o metoxi,
un grupo dimetilamino, dietilamino, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-1-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-piperazin-1-ilo, 4-acetil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 4-morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-1-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(dimetilamino)-piperidin-1-ilo, 4-(dietilaminometil)-piperidin-1-ilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperazin-1-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo,
R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,
R^6 y R^7 en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino y
R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno,

en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o no ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales.

10.- Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1:

(1) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(2) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(3) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(4) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(5) [2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(6) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(7) {1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(8) {1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(9) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(10) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(11) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(12) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(13) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-

benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(14) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(15) [(*R*)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(16) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(17) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(18) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(19) {(R)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(20) [(*R*)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(21) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(22) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(23) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(24) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-carboxílico,

(25) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(26){(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-

diazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(27) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(28) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(29) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(30) [(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(31) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(32) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(33) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(34) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(35) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(36) [(*R*)-2-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(37) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(38) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(39) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-

1-carboxílico,

(40) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3-pirrolidin-1-il-azetidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(41) [(*R*)-2-(3-dietilamino-azetidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(42) ((*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-il}-etil)-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(43) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(44) [(*R*)-1-(3-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(45) [(*R*)-1-(5-amino-pentilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(46) [(*R*)-1-(4-amino-butilcarbamoil)-2-(3,4-dietil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(47) [(*R*)-2-(3,4-dietil-fenil)-1-(5-metilamino-pentilcar-bamoil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(48) [(*R*)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(49) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(50) [(*R*)-2-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(51) [(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(52) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-

benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(53) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(54) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(55) [(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il-metil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(56) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(57) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(58) [(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

563

(59)[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(60) Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(61) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(7-dimetilamino-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(62)[(*R*)-2-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(63)[(*R*)-2-(3-azepan-1-il-azetidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(64) Éster etílico de ácido [1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fe-nil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético,

(65) Éster etílico de ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-

propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(66) Ácido [1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético,

(67) Ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(68) Éster etílico de ácido{4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(69) Éster etílico de ácido[1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético,

(70) Ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(71) Ácido[1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipi-peridinil-1-il]-acético,

(72) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(73) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(74) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(75) *N*-[1-{(*R*)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etilamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(76) 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(3,4-dimetil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(77) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(78) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(79)2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(80) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(81) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(82) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(83) {1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(84) {1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(85) [1-(3,4-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(86) 2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(87) 2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(88) Éster metílico de ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético,

(89) Ácido {1'-[4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butiril]-[4,4']bipiperidinil-1-il}-acético,

(90) Éster metílico de ácido (1'-{2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético,

(91) Ácido ((1'-{2-indan-5-ilmetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético,

(92) 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-pipe-ridin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il-metil)-butan-1,4-diona,

(93) 1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona,

(94) 2-indan-5-ilmetil-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(95) 2-indan-5-ilmetil-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(96) 1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona,

(97) 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona,

(98) 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-butan-1,4-diona,

(99) {(*R*)-1-(3,4-bis-pentafluoroetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(100) {(*R*)-1-(3-etil-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(101) Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-pipe-razin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(102) Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(103) Éster(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(104) (*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(105) (*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(106)(*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(107) (*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(108) (*S*)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(109) {(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(110) (*S*)-2-(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(111) Éster (*R*)-1-(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(112) (*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(113) Éster (*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(114) [(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(115) [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dimetil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(116) (*S*)-2-(3,4-dietil-bencil)-1-(1'-metil-4,4'-bipiperi-dinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(117) (*S*)-1-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-(3,4-dietil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzo-diazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(118) {(*R*)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(119) {(*R*)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(120) [(*R*)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(121) [(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(122) [(*R*)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(4-etil-3-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(123) {(*R*)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(124) {(*R*)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(125) [(*R*)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(126) [(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(127) [(*R*)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(3-etil-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-

3-il)-piperidin-1-carboxílico,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales

11.- Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1:

(1) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(2) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(3) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(4) [2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(5) [1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(6) {1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(7) {1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(8) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(9) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidini-1-carboxílico,

(10) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(11) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(12) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(13) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(14) [(*R*)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-

(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(15) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(16) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(17) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(18) [(*R*)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(19) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(20) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(21) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-

piperidin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(22) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(23) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(24) [(*R*)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(25) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(26) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(27) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(28) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-

oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(29) [(*R*)-2-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(30) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(31) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(32) [(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(33) [(*R*)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(34) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(35) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de

ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(36) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(37) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(38) [(*R*)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(39) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(40) [(*R*)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(41) [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-etil]-amida de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico,

(42) Éster(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-

oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(43) [(*R*)-2-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(44) Ácido{4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(45) Éster etílico de ácido {4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(46) Éster etílico de ácido [1'-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético,

(47) Ácido{4-[1-((*R*)-3-(3,4-dietil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético,

(48) {(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(49) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-

(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(50) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-dietil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etilamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(51) *N*-[1-[(*R*)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dietil-bencil)-2-oxo-etilamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-met-(Z)-iliden]-cianamida,

(52) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(53) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(54) 2-(3,4-dimetil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(55) {1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(56) {1-(3,4-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(57) [1-(3,4-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico,

(58) 2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(59) 2-(3,4-dietil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales.

12.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

13.- Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 12, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

14.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, en especial migraña o dolor de cabeza por acumulación, cefalea y dolor de cabeza crónico.

15.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de dolor de cabeza por migraña durante el fenómeno de pródromo o para el tratamiento agudo y profiláctico de dolor de cabeza por migraña que se manifiesta antes o durante la menstruación.

16.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus no

582

dependiente de insulina ("NIDDM").

17.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, de tolerancia a la morfina, de enfermedades diarreicas condicionadas por toxina de Clostridium, de enfermedades de la piel, en particular de lesiones térmicas y condicionadas por radiaciones, incluidas las quemaduras solares, de enfermedades inflamatorias tales como, en particular, enfermedades inflamatorias de las articulaciones tal como artritis, de inflamaciones neurógenas de la mucosa oral, de enfermedades inflamatorias de los pulmones, de rinitis alérgica, de asma, de enfermedades que van acompañadas de un ensanchamiento excesivo de los vasos y de una irrigación sanguínea de los tejidos disminuida condicionada por lo anterior tal como, en particular, choque o sepsis o enrojecimientos de la piel, para la mitigación de estados de dolor en general, en particular en el caso de dolores neuropáticos, en estados de dolor neuropáticos en el marco de enfermedades neurotóxicas sistémicas, así como en el caso de estados de dolor que han de atribuirse a procesos inflamatorios, o para influir terapéuticamente de forma preventiva o aguda sobre la sintomatología de sofocos en mujeres deficientes en estrógenos menopáusicas y provocados por un ensanchamiento de los vasos y un flujo sanguíneo incrementado, así como de pacientes de carcinoma de la próstata tratados con hormonas.

18.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 13, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivinidcaciones 1 a 12 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

19.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque

583

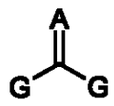
(a) para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X significa el átomo de oxígeno o el grupo NH y R^1 a R^3 están definidos como en la reivindicación 1, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función ácido carboxílico libre:
reacción de piperidinas de la fórmula general



, (III)

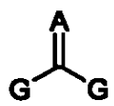
en la que R^1 está definido como en la reivindicación 1,

(i) con derivados de ácidos carbónicos de la fórmula general



, (IV)

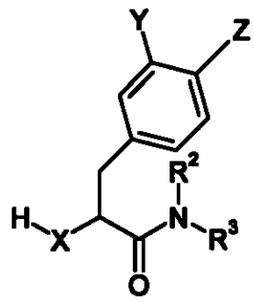
en la que A está definido como en la reivindicación 1, y G significa un grupo nucleófugo, con la condición de que X signifique el grupo -NH, o
(ii) con derivados de ácidos carbónicos de la fórmula general



, (IV)

en la que A representa el átomo de oxígeno y G significa un grupo nucleófugo, con la condición de que X signifique el átomo de oxígeno,

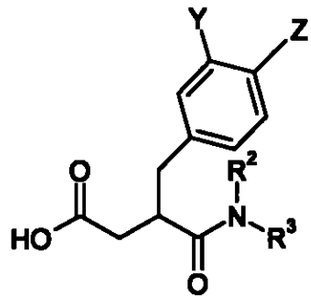
y con compuestos de la fórmula general



, (V)

en la que X significa el átomo de oxígeno o un grupo -NH e Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1, con la condición de que R^2 y R^3 no contengan ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna función amino alifática, primaria o secundaria libre y/u otras funciones hidroxi libres, o

(b) para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X significa el grupo metileno y R^1 a R^3 están definidos como en la reivindicación 1, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función amino alifática, primaria o secundaria libre:
acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general



, (VI)

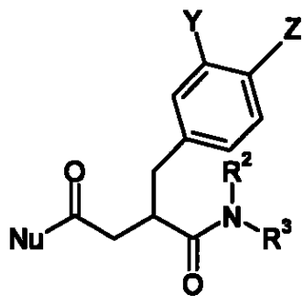
en la que Y, Z, R^2 y R^3 están definidos como se menciona en la reivindicación 1, con una piperidina de la fórmula general



, (III)

en la que R^1 está definido como se menciona en la reivindicación 1, o

(c) para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X significa el grupo metileno y R^1 a R^3 están definidos como en la reivindicación 1, con la condición de que no esté contenida ninguna función amino alifática, primaria o secundaria libre:
acoplamiento de un compuesto de la fórmula general



, (VII)

en la que Y, Z, R^2, R^3 y W están definidos como en la reivindicación 1, con la condición de que R^2 y R^3 no contengan ninguna amina primaria o secundaria libre y Nu significa un grupo lábil,
con una piperidina de la fórmula general

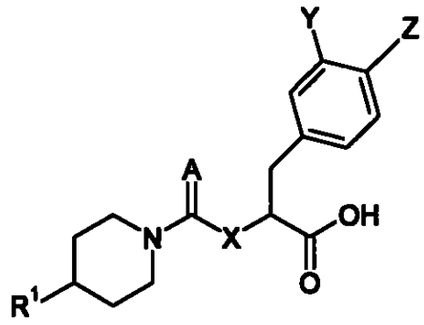


, (III)

en la que R^1 está definido como en la reivindicación 1, o

(d) para la preparación de compuestos de la fórmula general

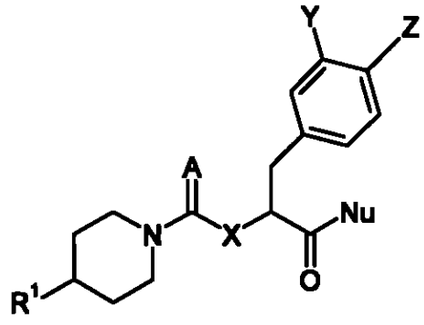
(I), en la que todos los radicales están definidos como en la reivindicación 1:
acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general



, (VIII)

en la que todos los radicales están definidos como en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1, con la condición de que no esté contenida ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función amino alifática, primaria o secundaria libre, o

(e) para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que R^1 está definido como en la reivindicación 1, con la condición de que no esté contenida ninguna función amino primaria o secundaria libre:
acoplamiento de un compuesto de la fórmula general

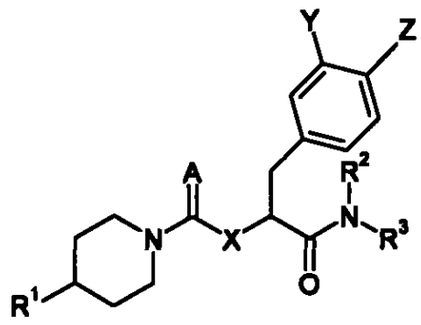


, (IX)

en la que todos los radicales están definidos como en la reivindicación 1 y Nu significa un grupo lábil,
con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1, con la condición de que no estén contenidas ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función amino alifática, primaria o secundaria libre,
en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas y/o funciones de precursor eventualmente utilizadas se modifican en un comouesto así obtenido, y/o
en caso deseado, un compuesto de la fórmula general (I), así obtenido, se separan en sus estereoisómeros, y/o
un compuesto de la fórmula general (I), así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles.

Resumen

Son objeto de la presente invención antagonistas de GCRP de la fórmula general



, (I)

en la que A, X, Y, Z y R^1 a R^3 están definidos como en la reivindicación 1,
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su empleo y procedimientos para su preparación.

COLO 13736-841-063-5
PRP/WPC13736/ID-000451

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

589

Item		Expediente No 050125195	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		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS: X	1	✓

Observaciones:
un sobre blanco q1 contiene arte final

590

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05R50510 [illegible] Folios: 590
Fecha (AMD): 2005-05-24 17:27:20
Tecrito : 011 DCT-PATENTES 170 FASE VACT 411 DEPENDIENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 34,756
FECHA : MAYO 11 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	40117919	11/05/2005	68,388,000.00

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._____

Cobo 13736-841-063-5

591

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : [illegible] Folios: 500

Fecha (DMA): [illegible]

Tramite : 811 DPT-DISTRIT 379 FASE RADI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ✓	INCOMPLETA ( )	( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

ESQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 592

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a) y/o Representante
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

REFERENCIA:		
	Radicación No.	05 50510
	Solicitud Internacional	PCT/ EP2003/011763
	Fecha límite inicio fase Nacional	25 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	660
	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