05-50511

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 05-50511

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

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/4545 ; A61P25/0

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.

SS

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05050511 00000000 Folios: 735
Fecha (AMD): 2005-05-24 17:29:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

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

4 INVENTOR (ES) (72)

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

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

3. **Dirk STENKAMP**
Bonifaz-Ioche-Weg 8,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

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

5. **Alexander DREYER**
Abtelstrasse 24,
88416 Ochsenhausen,
República Federal de Alemania

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

7. **Marcus SCHINDLER**
Bonifaz-Locher-Weg 6
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

8. **Arndt KIRSTEN**
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/EP2003/011762 Fecha: 23 de octubre de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/037810 A1 Fecha: 6 de mayo de 2004

(6) **Título (54)**
ANTAG NISTAS DE CGRP ELEGID S, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, ASÍ COMO SU EMPLEO COM MEDICAMENT S

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/14 A61K31/4545 A61P25/06

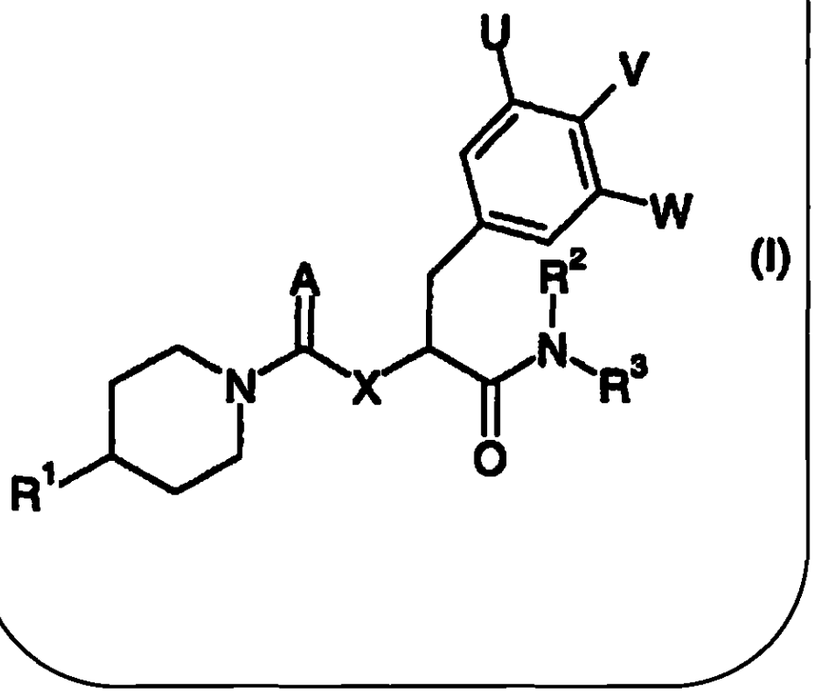
(8) **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	25 de octubre de 2002	102 50 080.0

(9) **Comprobante de pago No.:** 05 – 34.760 **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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

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

204 74

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

1236
0560

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, ó de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el casó, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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. In all of these cases, the principal representative, the first or second alternate in their turn, or both of them, shall state their decision 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 definitively absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
QUE ME TRAMITA A LA VISTA
17 MAY 2005
NOTARIO (E)

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

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

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resi[illegible]nd ratify acts done by representatives without a power of attorney.

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

en/in Ingelheim

por/by

Firma / Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

COMO NOTARIO CATYC (E) 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)

UR.Nr. 571/2003

5

AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Ingelheim am Rhein
El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

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

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Ingelheim am Rhein
On the 21th day of March 2003

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

Landgericht 15 Mainz

CONSUL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, PUEDE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
17 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Alfred F u c h s
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 269/2003
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
In Vertretung:

(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident

Landgericht 15 Mainz

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

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

---

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

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

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

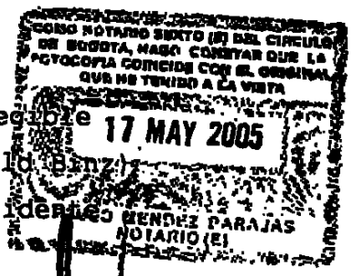
APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificado

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



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

Bogotá, 7 de abril 2003

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

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL PERSONAL EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA 09 ABR 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 ABR - 1 P 1:08

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES E...

17 21 0 5 4 2 Arriaga de H

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE ESPERA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

17 MAY 2005

PABLO DENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER
ABOGADOS
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
5. Alexander DREYER

domiciliado(s) en

1. Oeschweg 11, 88447 Warthausen / Alemania
2. Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen / Alemania
3. Talfeldstrasse 42, 88400 Biberach / Alemania
4. Maelzerstraße 8, 88447 Warthausen / Alemania
5. Abteistrasse 24, 88416 Ochsenhausen / 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 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 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
5. Alexander DREYER

of

1. Oeschweg 11, 88447 Warthausen / Germany
2. Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen / Germany
3. Talfeldstrasse 42, 88400 Biberach / Germany
4. Maelzerstraße 8, 88447 Warthausen / Germany
5. Abteistrasse 24, 88416 Ochsenhausen / 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

1. Klaus RUDOLF
2. Stephan G. MUELLER
3. Dirk STENKAMP
4. Philipp LUSTENBERGER
5. Alexander DREYER

© 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

R10

Urkundenrolle I Nr. 172/2005

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-,

5. 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 Markov
   Fachanwalt
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

TRADUCCION OFICIAL No. 10687

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
5. Alexander DREYER

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
5. Abteistrasse 24, 88416 Ochsenhausen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Antagonistas de CGRP elegidos, procedimiento para su preparación, 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. 172/2005

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

12

Notaria I Zeppelingring 56 88400

Tel 07351/1803 10 Fax 07351/1803 60

AUTENTICACION DE FIRMA

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

1 Dr Klaus Rudolf Diplom Quimico nacido el 18 05 1959
domiciliado en Öschweg 11 88447 Warthausen
a quien conozco en persona

2 Dr Stephan G Muller Diplom Quimico
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 Quimico nacido el 29 01 1971
domiciliado en Mälzerstr 8 88447 Warthausen
a quien conozco en persona

5 Alexander Dreyer Asistente de laboratorio nacido el 03 07 1973
domiciliado en Stockäcker 53 88454 Gutenzell Hurbel
a quien conozco en persona

Biberach 24 03 2005
Notaria Biberach

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

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

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1 Pais Republica Federal de Alemania

Este documento publico

LUZ ABR AGA
TRADUCT ... OF A
Resolucion No 93 ...

ELIER ABOGADOS
374

12
13

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg 6. el 7 de abril de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a – 168/05

9. Sello 10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 27 de abril de 2005

C. 2541

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 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 2005

04 MAY 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:54

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

11049

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

6. Eckhart BAUER
7. Marcus SCHINDLER
8. Kirsten ARNDT
9. Henri DOODS

domiciliado(s) en

6. Nickelshalde 11, 88400 Biberach / Alemania
7. Kapellenweg 3, 88400 Biberach / Alemania
8. Ropachweg 22, 88400 Biberach / Alemania
9. Freiherr-von-Koenig-Strasse 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(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

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

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

6. Eckhart BAUER
7. Marcus SCHINDLER
8. Kirsten ARNDT
9. Henri DOODS

of

6. Nickelshalde 11, 88400 Biberach / Germany
7. Kapellenweg 3, 88400 Biberach / Germany
8. Ropachweg 22, 88400 Biberach / Germany
9. Freiherr-von-Koenig-Strasse 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

Eckhart Bauer — **6. Eckhart BAUER**

Marcus Schindler — **7. Marcus SCHINDLER**

8. Kirsten ARNDT

Henri Doods — **9. 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

XL
16

Urkundenrolle I Nr. 174/2005

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-,

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. 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. 210 a - 168/05
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
Landgericht Ravensburg
Dr. Steinle

TRADUCCION OFICIAL No. 10688

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

6. Eckhart BAUER
7. Marcus SCHINDLER
8. Kirsten ARNDT
9. Henri DOODS

domiciliado(s) en

6. Nickeleshalde 11, 88400 Biberach Alemania
7. Bonifaz-Locher- Weg 6 88400 Biberach, Alemania
8. Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Alemania
9. 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 su preparación, 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 tres firmas ilegibles de los señores Bauer, Schindler y Doods.

Protocolo notarial I Nr. 174/2005

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

18.

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-,

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

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

LUZ ARRIAGA DE HERSEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.590 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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:54

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110495

LUZ ARRIAGA

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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. 2297

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

ARIZONA
Department of State

2 - 14

20

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

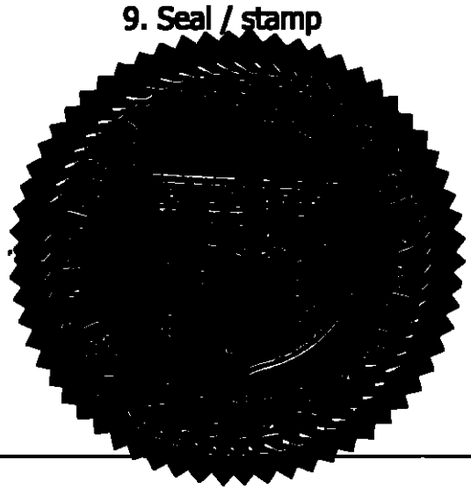
5. at Phoenix, Arizona

6. on Friday, March 4, 2005

7. by the Secretary of State, State of Arizona

8. No. 131310

9. Seal / stamp



10. Signature

Janice K. Brewer
Secretary of State

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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

6. Eckhart BAUER
7. Marcus SCHINDLER
8. Kirsten ARNDT
9. Henri DOODS

domiciliado(s) en

6. Nickelshalde 11, 88400 Biberach / Alemania
7. Kapellenweg 3, 88400 Biberach / Alemania
8. Ropachweg 22, 88400 Biberach / Alemania
9. Freiherr-von-Koenig-Strasse 6, 88447 Warthausen / Alemania

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

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

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

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

6. Eckhart BAUER
7. Marcus SCHINDLER
8. Kirsten ARNDT
9. Henri DOODS

of

6. Nickelshalde 11, 88400 Biberach / Germany
7. Kapellenweg 3, 88400 Biberach / Germany
8. Ropachweg 22, 88400 Biberach / Germany
9. Freiherr-von-Koenig-Strasse 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

Kirsten Arndt

6. Eckhart BAUER **7. Marcus SCHINDLER** **8. Kirsten ARNDT**

9. 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. 26.04/05 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:

6. Eckhart BAUER
7. Marcus SCHINDLER
8. Kirsten ARNDT
9. Henri DOODS

de

6. Nickeleshalde 11, 88400 Biberach, Alemania
7. Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania
8. Vorarlberger Str. 51, 88400 Biberach, Alemania
9. 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

_____ _____ (Firmado)___

Eckhart BAUER Marcus SCHINDLER Kirsten ARNDT

_____

Henri DOODS

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

(Firma ilegible), Notario Público

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

ARIZONA

Departamento de Estado

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por TRISHA LYNN ANDERSON
3. actuando en su capacidad de Notario Público
4. lleva el sello/timbre de TRISHA LYNN ANDERSON – Notario Público

CERTIFICADO

5. en Phoenix, Arizona
6. el Martes 4 de marzo de 2005
7. por el Secretario de Estado, Estado de Arizona
8. Número: **131310**
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 13736-841-064-3
WPC 13736 - ID 472
ABR 25/05

María E. Martelo.
TRADUCCION No. 26/04/05
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

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

María Elvira Martelo

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

SANTAFE DE BOGOTA, 04 MAY 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -4 P 1:53

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

110494

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/037810 A1
   Descripción:
   Páginas 1-259 en el idioma original
   Páginas 1-310 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 1 - 17
   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:
   Cambio de domicilio del inventor Marcus SHINDLER
   Cambio de domicilio del inventor Dirk STENKAMP
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 2004/037810 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 401/14, 471/10, 513/04, 453/04, 401/04, 451/04, 471/04, 495/04, 487/08, A61K 31/4545, A61P 25/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011762

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 080.0 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE

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

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Ocschweg 11, 88447 Warthausen (DE). MÜLLER, Stephan, Georg [DE/DE]; Mälzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). STENKAMP, Dirk [DE/DE]; Talfeldstr. 42, 88400 Biberach (DE). LUSTENBERGER, Philipp [CH/DE]; Mälzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). DREYER, Alexander [DE/DE]; Abteistrasse 24, 88416 Ochsenhausen (DE). BAUER, Eckhart [DE/DE]; Nickelshalde 11, 88400 Biberach (DE). SCHINDLER, Marcus [DE/DE]; Kapellenweg 3, 88400 Biberach (DE). KIRSTEN, Arndt [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.

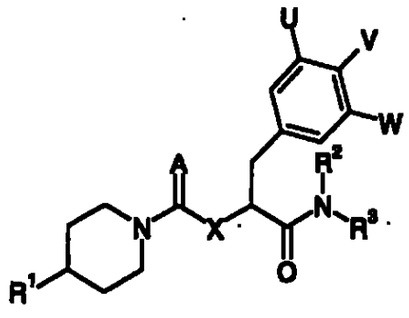
(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF,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

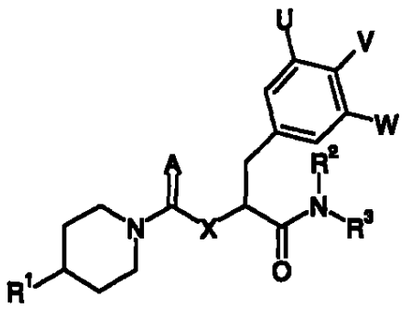
(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I), in which A, U, V, W, X and R^1 to R^3 are as defined in claim 1, the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures, salts, hydrates of the salts, in particular the physiologically-acceptable salts thereof with 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, U, V, W, X 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 2004/037810 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 Cyanimino-gruppe,

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

U eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Difluor- oder Trifluormethylgruppe,

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-Methyl-

pyrazolyl-, 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,

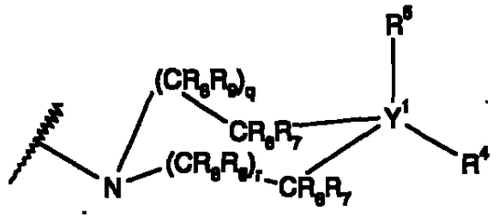
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

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_{1-5}-Alkylamino-, Di-(C_{1-5}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, 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 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-, Cycloalkylamino-, Dialkylamino-, *N*-(Cycloalkyl)-alkylamino-, Dicycloalkylamino-, Hydroxy-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, Alkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, *N*-Alkylcarbonyl-*N*-alkylamino-, *N*-Alkylsulfonyl-*N*-alkylamino-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Dicycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-

oder Carboxyalkylgruppe,

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

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, 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 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonyl-, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino-, 1-Alkyl-4-piperidinylaminocarbonyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

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

eine Methylengruppe in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

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 oder/und

einfach durch eine Benzyl-, 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 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(Alkyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

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_{1-5}-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_{1-5}-Alkyl-, Carboxy- oder C_{1-5}-Alkoxycarbonylgruppe,

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-Methyl-propoxy-carbonyl- oder *tert.*Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl-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, U, V, W, X, 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, U, V, W, X, R^2 und R^3 wie 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 und

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, U, V, W, X, R^2 und R^3 wie 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, U, V, W, X und R^1 wie eingangs unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^2 das Wasserstoffatom oder

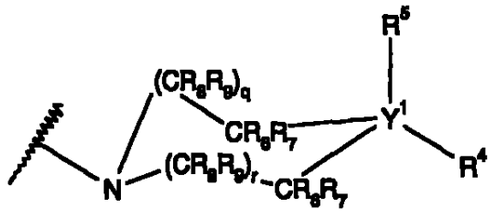
eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe 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^6 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 Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylamino-, *N*-(C_{3-6}-Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder *N*-(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

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

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe,eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe

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

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

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 oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituierte sein kann, oder/und

durch eine C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, Benzyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder,

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

R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring; in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine –NH- oder –N(Methyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

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}-Alkyl-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe 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, U, V, W, X und R^1 wie unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

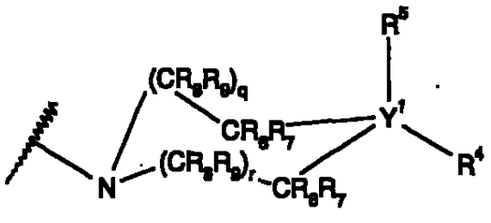
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

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- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-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-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-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-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylamino-, *N*-(Cyclopentyl)-methylamino-, 1,1-Dioxo-λ^6-isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclohexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-

1-yl-gruppe,

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

R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methylpiperidin-4-yliden-, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

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

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonylgruppe 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,

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,

U eine unverzweigte C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

eine herausragende Bedeutung zukommt,

den Verbindungen, in denen

(II) A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Methyl-, Ethyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

eine besonders herausragende Bedeutung zukommt und

den Verbindungen, in denen

(III) A ein Sauerstoffatom,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe und

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe bedeuten,

eine ganz 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 Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine unverzweigte C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

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,

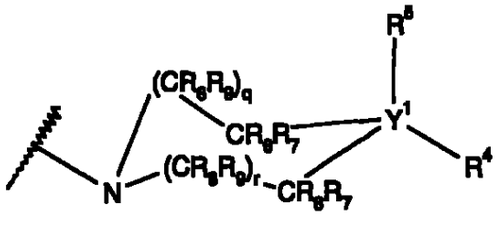
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, 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 Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylamino-, *N*-(C_{3-6}-Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder *N*-(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

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

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

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

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

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 oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, oder/und

durch eine C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, Benzyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder,

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

R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine –NH- oder –N(Methyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch eine oder zwei Carbonylgruppen ersetzt sein können,

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}-Alkyl-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe 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,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Methyl-, Ethyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein können,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

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,

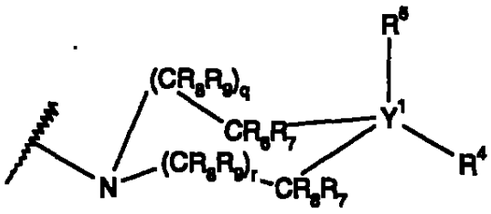
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

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- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-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-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-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-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylamino-, *N*-(Cyclopentyl)-methylamino-, 1,1-Dioxo-λ^6-isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclohexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-gruppe,

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

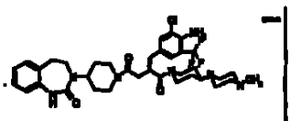
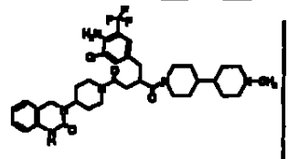
R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methyl-piperidin-4-yliden-, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

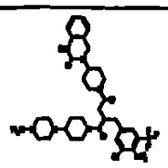
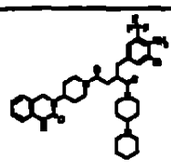
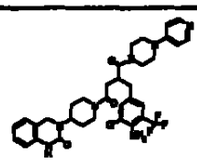
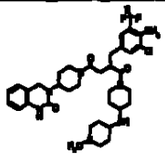
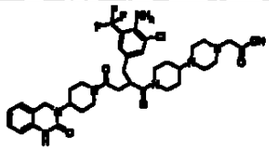
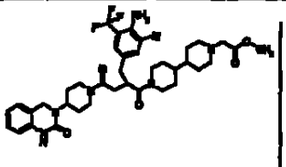
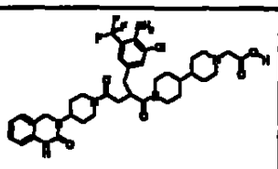
R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

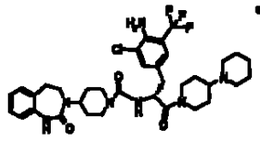
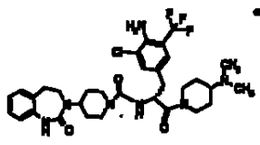
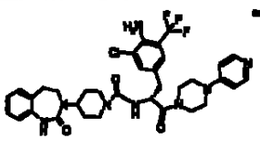
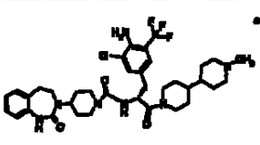
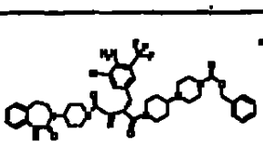
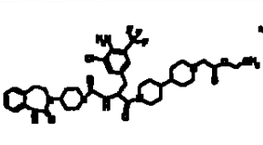
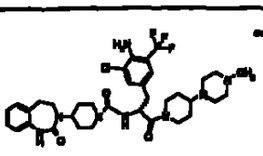
R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonyl-gruppe darstellen, bedeuten

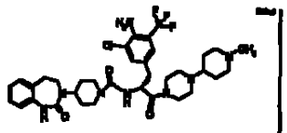
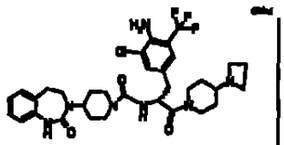
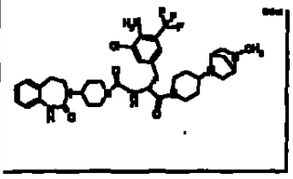
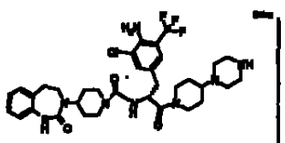
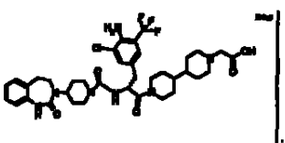
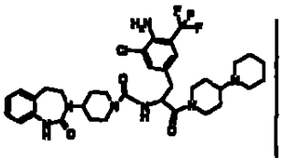
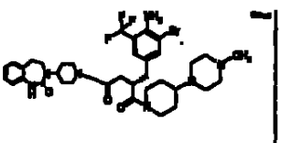
wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich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

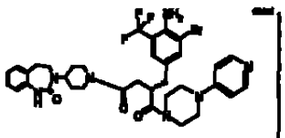
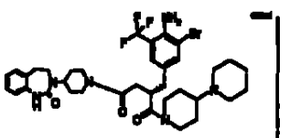
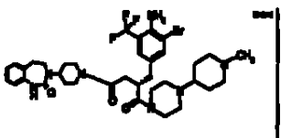
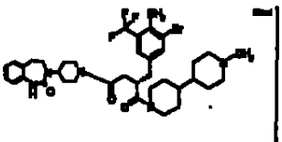
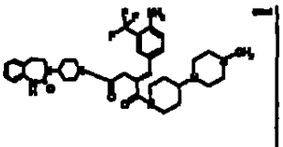
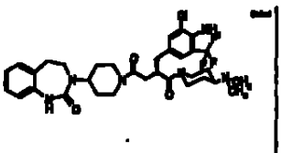
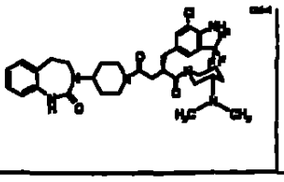
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende genannt:

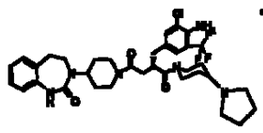
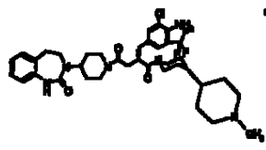
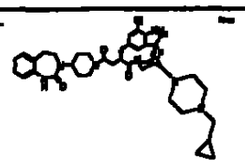
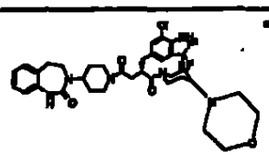
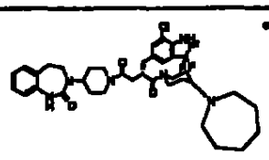
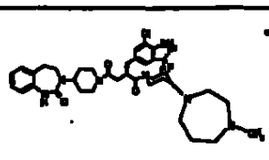
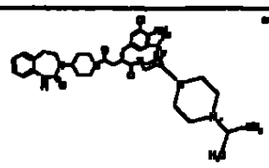
	Struktur	Name
(1)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(2)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperi-dinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-*2H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

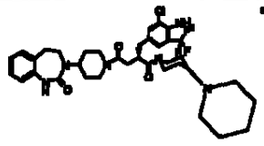
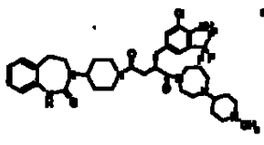
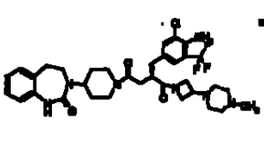
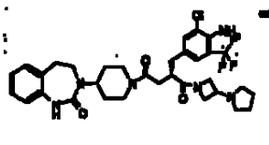
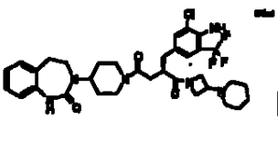
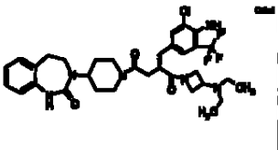
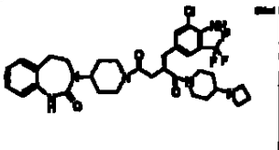
	Struktur	Name
(3)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(4)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(5)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(6)		2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(7)		[4-(1-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(8)		(1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester
(9)		(1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

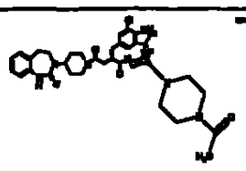
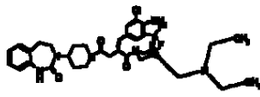
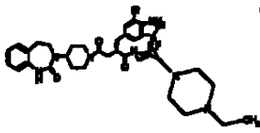
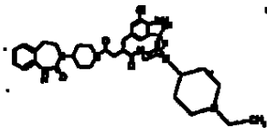
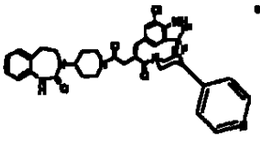
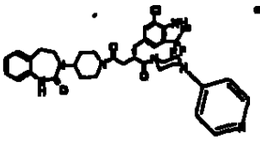
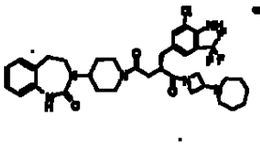
	Struktur	Name
(10)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid
(11)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(12)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid
(13)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(14)		4-[1-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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-carbonsäurebenzylester
(15)		[1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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
(16)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

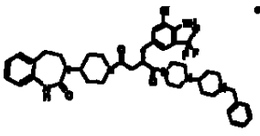
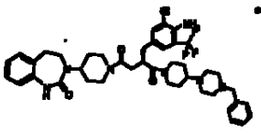
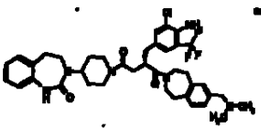
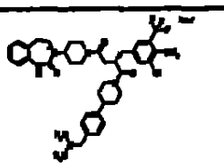
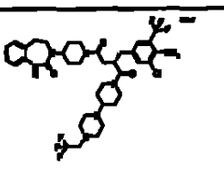
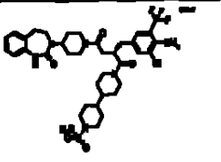
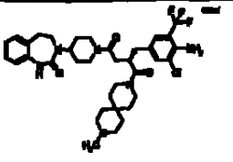
	Struktur	Name
(17)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(18)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(19)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(20)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid
(21)		[1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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
(22)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid
(23)		(*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-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

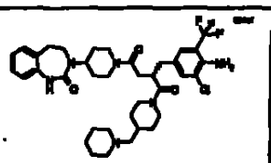
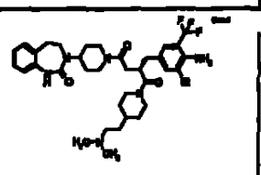
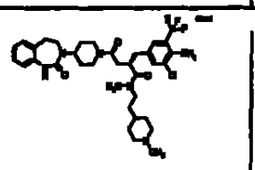
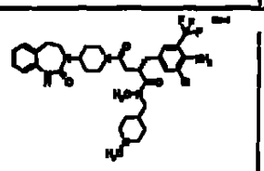
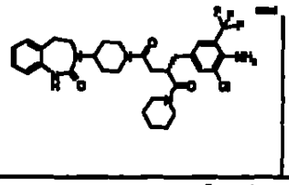
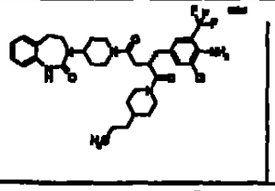
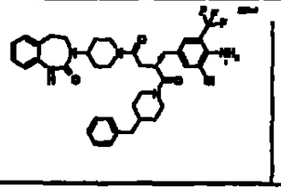
	Struktur	Name
(24)		(*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(25)		(*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(26)		(*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-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
(27)		(*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluor-methyl-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
(28)		(*S*)-2-(4-Amino-3-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
(29)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-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
(30)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(3-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

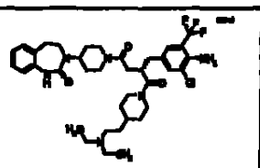
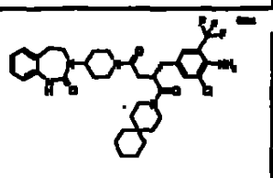
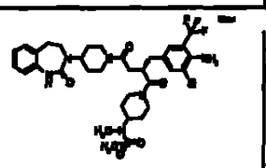
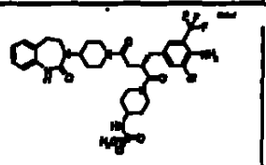
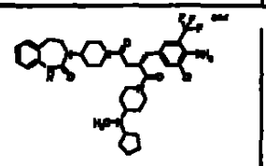
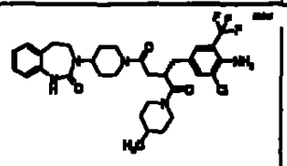
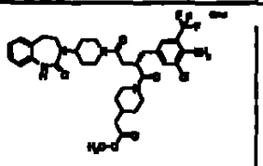
	Struktur	Name
(31)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(32)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(33)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropyl-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
(34)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-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
(35)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(36)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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
(37)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-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

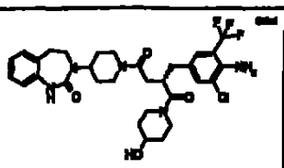
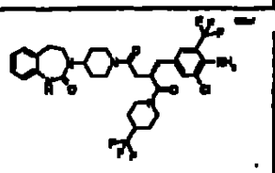
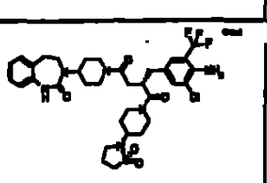
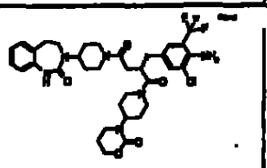
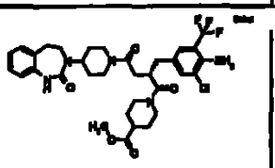
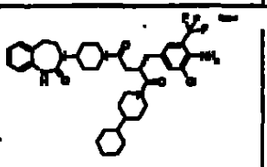
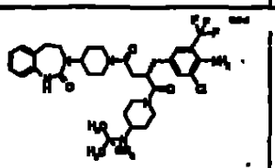
	Struktur	Name
(38)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(39)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(40)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(41)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(42)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(43)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(44)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-azetidin-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

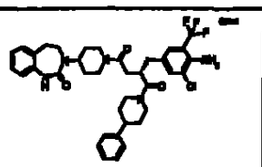
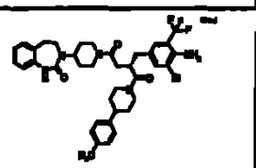
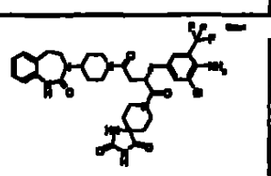
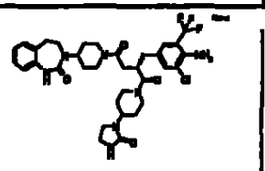
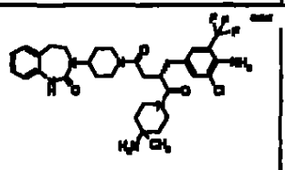
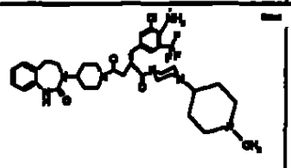
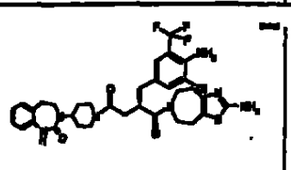
	Struktur	Name
(45)		(*S*)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(46)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(47)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-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
(48)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-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
(49)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion
(50)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(51)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-perhydro-azepin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion

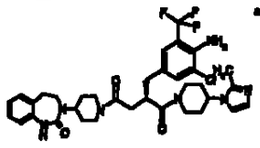
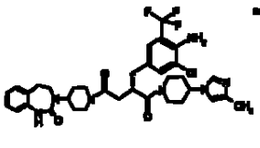
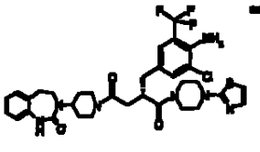
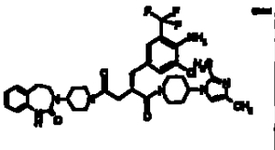
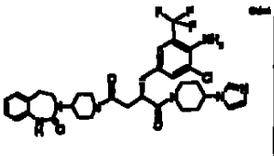
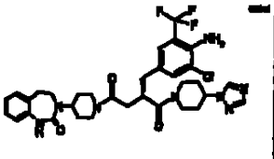
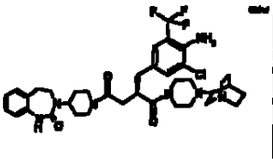
	Struktur	Name
(52)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(53)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(54)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(7-dimethylamino-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benz-azepin-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(55)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethyl-aminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(56)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1,4-dion
(57)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(1'-methansulfo-nyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benz-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(58)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-di-aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

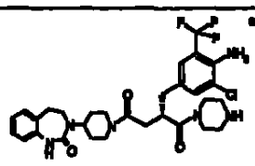
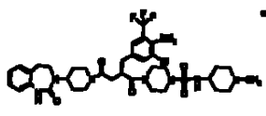
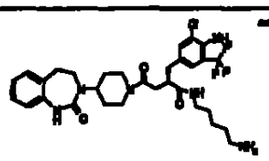
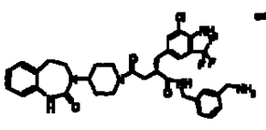
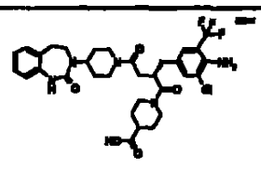
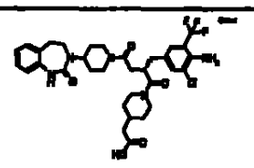
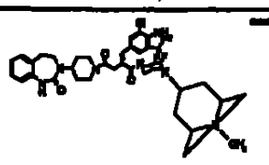
	Struktur	Name
(59)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(60)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethyl-amino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(61)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid
(62)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid
(63)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperidin-1-yl-butan-1,4-dion
(64)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-propyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(65)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

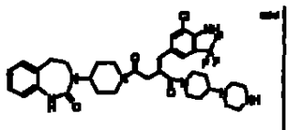
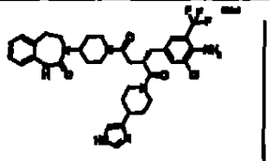
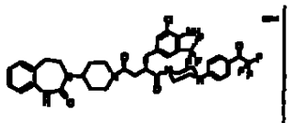
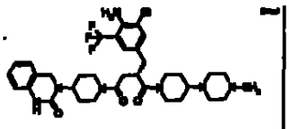
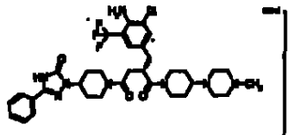
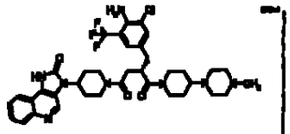
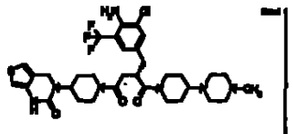
	Struktur	Name
(66)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-diethyl-amino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(67)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(3-aza-spiro[5.5]-undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(68)		*N*-(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-*N*-methyl-methan-sulfonamid
(69)		*N*-(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-methansulfonamid
(70)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(cyclopentyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benz-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(71)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-methyl-piperi-din-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperi-din-1-yl]-butan-1,4-dion
(72)		(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiaze-pin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-essigsäuremethyl-ester

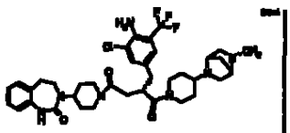
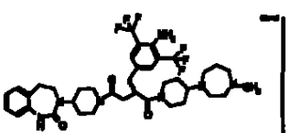
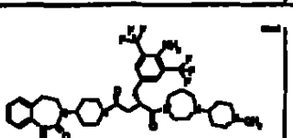
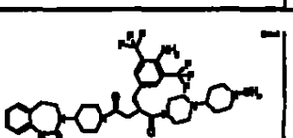
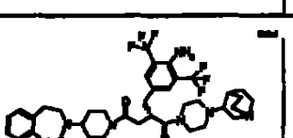
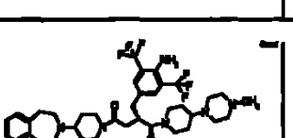
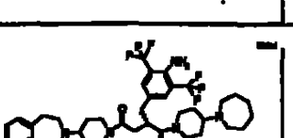
	Struktur	Name
(73)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(74)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(75)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1,1-dioxo-λ^6-isothiazolidin-2-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
(76)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-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
(77)		1-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-carbonsäuremethylester
(78)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-cyclohexyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(79)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-tert-butylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

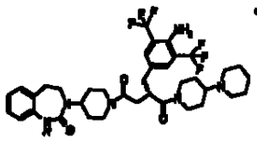
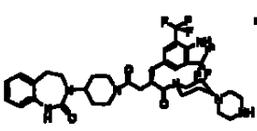
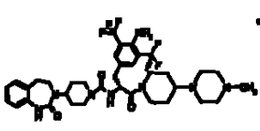
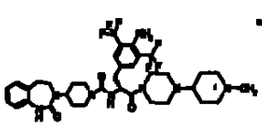
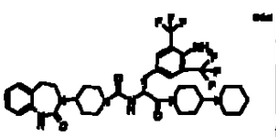
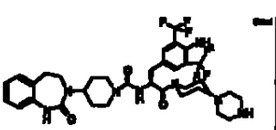
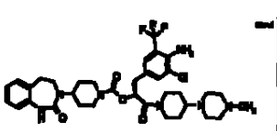
	Struktur	Name
(80)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(81)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-*p*-tolyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(82)		8-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion
(83)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-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
(84)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-amino-4-methyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(85)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-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
(86)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

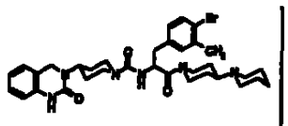
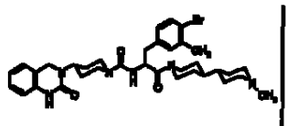
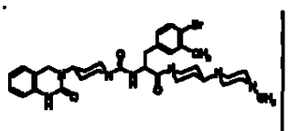
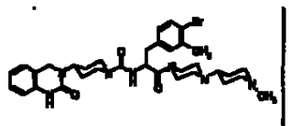
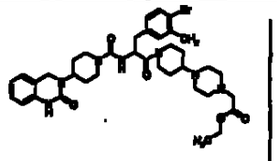
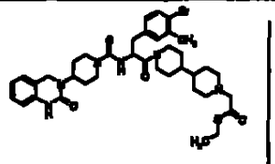
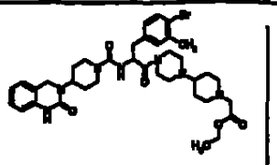
	Struktur	Name
(87)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(88)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(89)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(90)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdi-azepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(91)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-(4-imidazol-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
(92)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(93)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo-[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benz-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

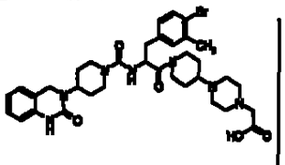
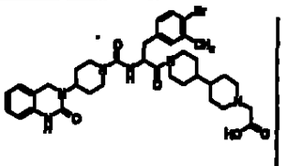
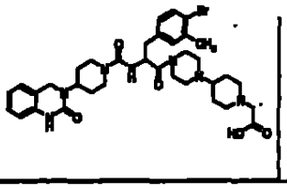
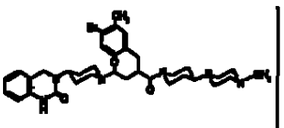
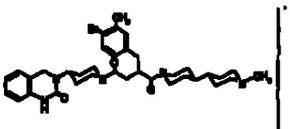
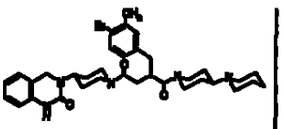
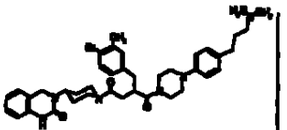
	Struktur	Name
(94)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperazin-1-yl-butan-1,4-dion
(95)		4-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiaze-pin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid
(96)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-*N*-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahy-dro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperi-din-1-yl]-butyramid
(97)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-*N*-(3-aminomethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid
(98)		1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiaze-pin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-carbonsäure
(99)		(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiaze-pin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
(100)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-pipera-zin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperi-din-1-yl]-butan-1,4-dion

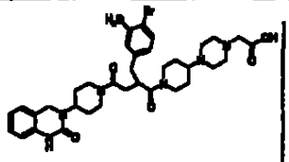
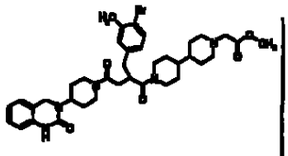
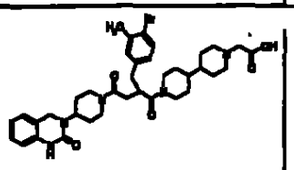
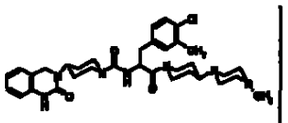
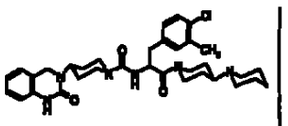
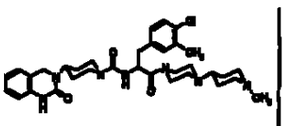
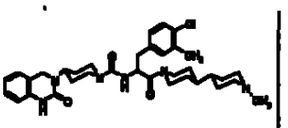
	Struktur	Name
(101)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(102)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(103)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butan-1,4-dion
(104)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-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
(105)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(106)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(107)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

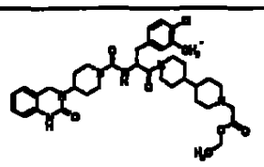
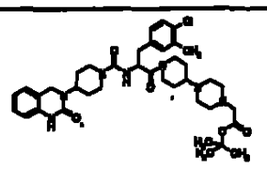
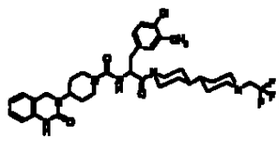
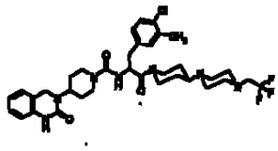
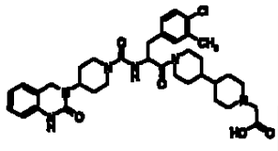
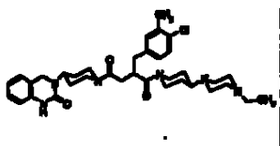
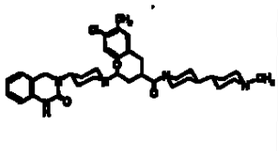
	Struktur	Name
(108)		(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperi-din-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahy-dro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperi-din-1-yl]-butan-1,4-dion
(109)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperi-din-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperi-din-1-yl]-butan-1,4-dion
(110)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(111)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-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
(112)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo-[2.2.2]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benz-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(113)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benz-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(114)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion

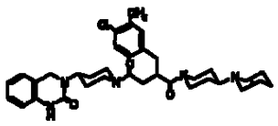
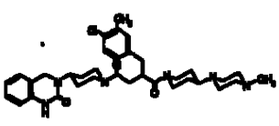
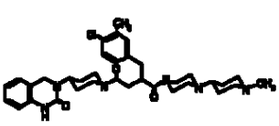
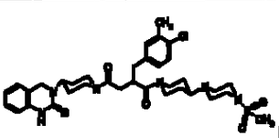
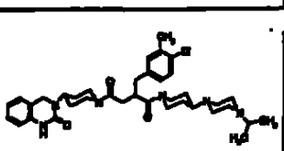
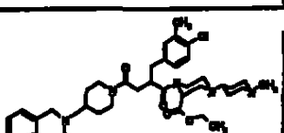
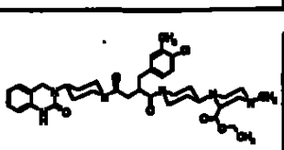
	Struktur	Name
(115)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(116)		(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluor-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion
(117)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(118)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-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-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-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-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid
(121)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

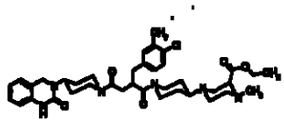
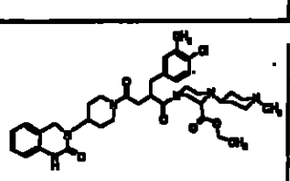
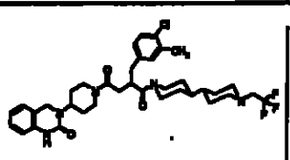
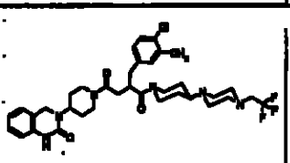
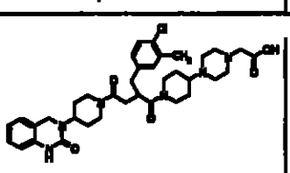
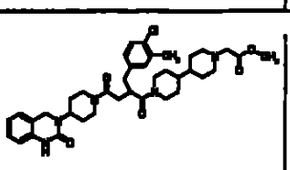
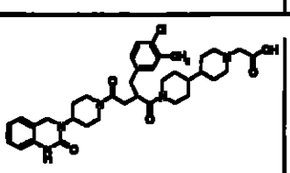
	Struktur	Name
(122)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid
(123)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(124)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(125)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid
(126)		{4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester
(127)		[1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester
(128)		{4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-essigsäureethylester

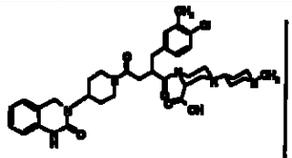
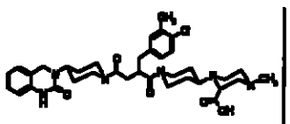
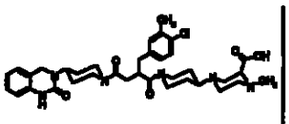
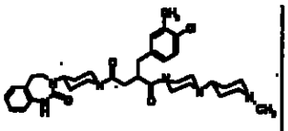
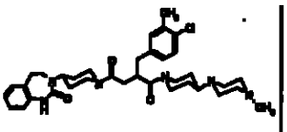
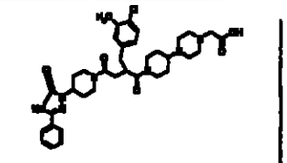
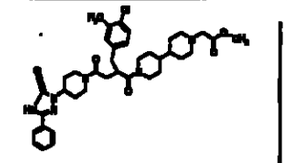
	Struktur	Name
(129)		{4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure
(130)		[1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure
(131)		{4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-essigsäure
(132)		2-(4-Brom-3-methyl-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
(133)		2-(4-Brom-3-methyl-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
(134)		1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-brom-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(135)		2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-{4-[4-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

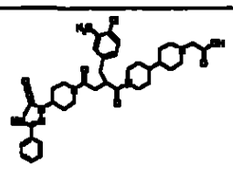
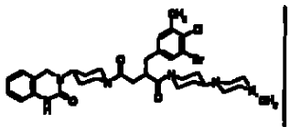
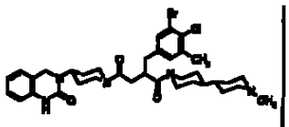
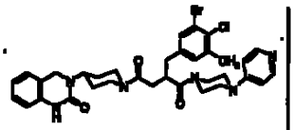
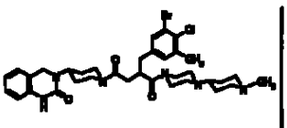
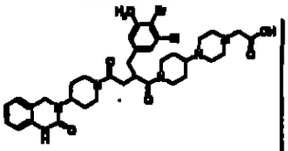
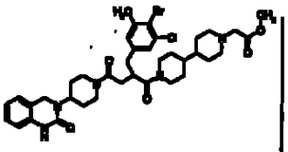
	Struktur	Name
(136)		[4-(1-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(137)		(1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester
(138)		(1'-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure
(139)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(140)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid
(141)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(142)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

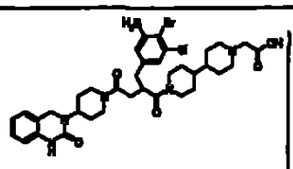
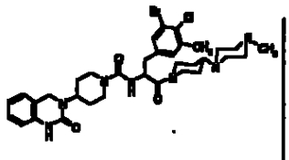
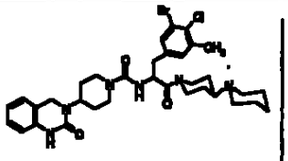
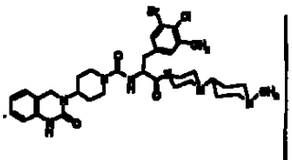
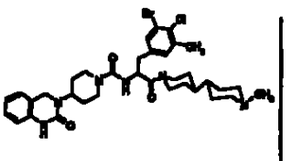
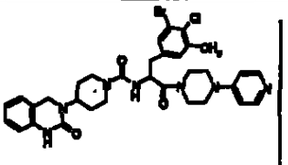
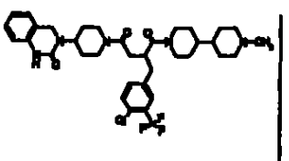
	Struktur	Name
(143)		[1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester
(144)		{4-[1-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure-*tert*-butylester
(145)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-ethyl}-amid
(146)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-ethyl)-amid
(147)		[1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure
(148)		2-(4-Chlor-3-methyl-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
(149)		2-(4-Chlor-3-methyl-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

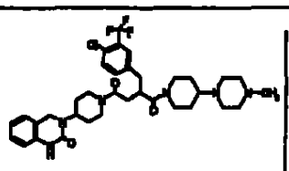
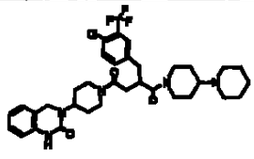
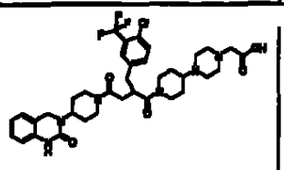
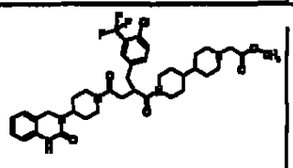
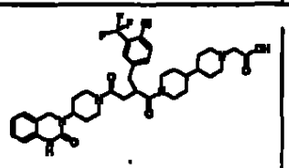
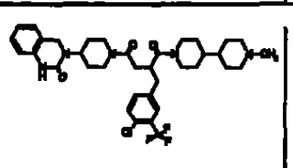
	Struktur	Name
(150)		1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(151)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(152)		2-(4-Chlor-3-methyl-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
(153)		2-(4-Chlor-3-methyl-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
(154)		2-(4-Chlor-3-methyl-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
(155)		1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester
(156)		1-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

	Struktur	Name
(157)		4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester
(158)		4-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester
(159)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-butan-1,4-dion
(160)		2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1,4-dion
(161)		[4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(162)		(1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester
(163)		(1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

	Struktur	Name
(164)		1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure
(165)		1-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure
(166)		4-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäure
(167)		2-(4-Chlor-3-methyl-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
(168)		2-(4-Chlor-3-methyl-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
(169)		[4-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(170)		(1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

	Struktur	Name
(171)		(1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure
(172)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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
(173)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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
(174)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion
(175)		2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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
(176)		[4-(1-[2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(177)		(1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

	Struktur	Name
(178)		(1'-[2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure
(179)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(180)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid
(181)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
(182)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
(183)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid
(184)		2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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

	Struktur	Name
(185)		2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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
(186)		1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
(187)		[4-(1-[2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure
(188)		(1'-[2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester
(189)		(1'-[2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure
(190)		2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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

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

(1) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-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,

(2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(6) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure-methylester,

(7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(11) 4-[1-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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-carbonsäurebenzylester,

(12) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(18) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

(20) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-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,

(21) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(22) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(23) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-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,

(24) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-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,

(25) (*S*)-2-(4-Amino-3-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,

(26) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(27) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(28) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(29) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-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,

(30) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-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,

(31) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(32) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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,

(33) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-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,

(34) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(35) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

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

(37) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-

1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(38) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(39) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-azetidin-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,

(40) (*S*)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(41) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(42) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-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,

(43) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-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,

(44) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion,

(45) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(46) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-perhydro-azepin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(47) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-benzyl-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,

(48) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-benzyl-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,

(49) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(50) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(51) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1,4-dion,

(52) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methansulfonyl-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,

(53) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

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

(55) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(56) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(57) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(58) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(59) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(cyclopentyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(60) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1,1-dioxo-1,6-isothiazolidin-2-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,

(61) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-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,

(62) 1-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-piperidin-4-carbonsäuremethylester,

(63) 8-[(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion,

(64) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-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,

(65) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(66) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(67) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-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,

(68) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-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,

(69) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(70) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-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,

(71) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-imidazol-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,

(72) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(73) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-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,

(74) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(75) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-(3-aminomethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(76) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-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,

(77) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(78) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-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,

(79) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(81) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(82) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(83) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-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,

(84) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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,

(85) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(86) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-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,

(87) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-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,

(88) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-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,

(89) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(90) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(91) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-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,

(92) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(93) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(94) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

(95) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(96) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(97) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(98) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(99) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(100) 2-(4-Brom-3-methyl-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,

(101) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-brom-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(102) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(103) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(104) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(105) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(106) 2-(4-Chlor-3-methyl-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) 2-(4-Chlor-3-methyl-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) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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,

(109) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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,

(110) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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,

(111) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(112) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(113) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(114) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze eine herausragende und die Verbindungen

(1) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-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,

(2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

(7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(10) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(16) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

(18) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-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,

(19) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(20) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(21) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-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,

(22) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-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,

(23) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(24) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(25) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-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,

(26) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(27) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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,

(28) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(29) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

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

(31) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-azetidin-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,

(32) (*S*)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(33) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(34) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-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,

(35) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-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,

(36) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-

1-yl)-butan-1,4-dion,

(37) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(38) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-benzyl-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,

(39) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methansulfonyl-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,

(40) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

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

(42) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(43) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(44) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(45) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(46) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-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,

(47) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-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,

(48) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(49) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-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,

(50) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-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,

(51) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-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,

(52) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-imidazol-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,

(53) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(54) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-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,

(55) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-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,

(56) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(57) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-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,

(58) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(60) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(61) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(62) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-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,

(63) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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,

(64) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(65) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-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,

(66) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-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,

(67) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-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,

(68) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(69) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(70) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-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,

(71) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(72) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(73) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

(74) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(75) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(76) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(77) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(78) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(79) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(80) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(81) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(82) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze eine besonders herausragende Bedeutung besitzen.

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 R^2 und R^3 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)

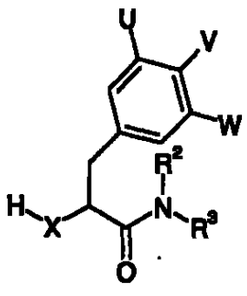
in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die Phenoxy-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe, bedeutet, mit der Maßgabe, dass X die NH-Gruppe darstellt, oder

(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)

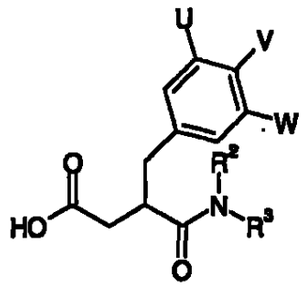
in der X das Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und U, V, W, R^2 und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R^2 und R^3 keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion oder weitere freie Hydroxyfunktionen enthalten.

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-Diaza-bicyclo-[4,3,0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-un-dec-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, Academis 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 U, V, W, 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.

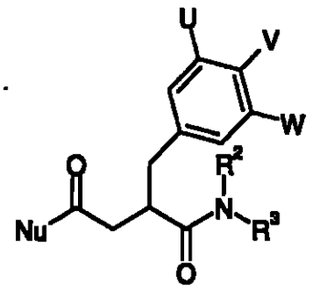
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (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 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 U, V, W, 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

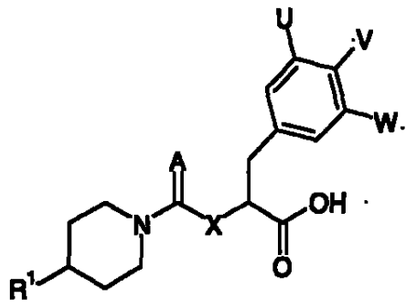
, (III)

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-Tri-methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexyl-amin, 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.

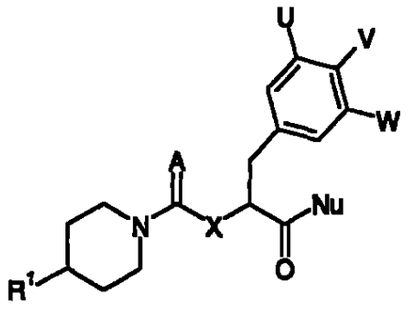
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (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 Kohlensäuremonoisobutylester 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*-Benzo-triazol-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 Lösungsmittel 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 Coslvens 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.

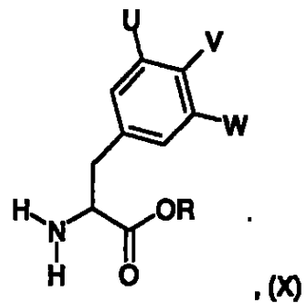
Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze 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 der internationalen Patentanmeldung WO 98/11128 und DE 199 52 148 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 Phenyalaninderivate können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel



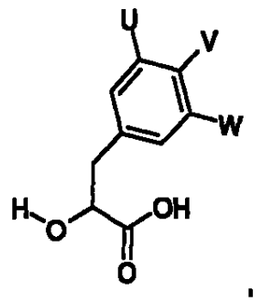
, (X)

in der U, V und W 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, 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

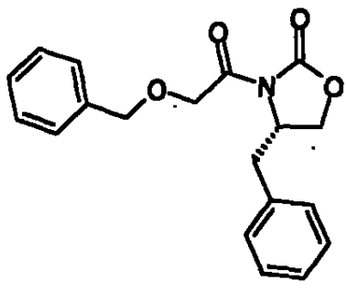


, (XI)

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

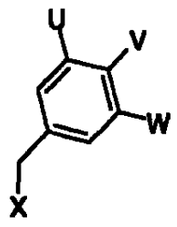
Unter der Maßgabe, dass V nicht die Amino- oder Methylaminogruppe darstellt, können durch Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (X) mit einem geeigneten Diazotierungsreagenz, bevorzugt Natriumnitrit in sauren Milieu, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) erhalten werden. Bei Einsatz 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), in der U, V und W wie eingangs erwähnt definiert sind, besteht in der Alkylierung der Verbindung



, (XII)

mit entsprechend substituierten Benzylchloriden, Benzylbromiden oder Benzyliodiden der allgemeinen Formel (XIII)



, (XIII)

in der U, V und W wie eingangs erwähnt definiert sind und 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 des 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 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^{-5} 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.

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, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

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, Leflunomid, 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 Tritiierung 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 hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^{1}H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 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 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:

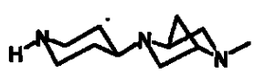
abs.	absolutiert
Boc	*tert.*-Butoxycarbonyl
CDI	*N,N'*-Carbonyldiimidazol

CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
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
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Vorschriften zur Herstellung der verwendeten Amine (Ausgangsverbindungen)

Beispiel A1

2-Methyl-5-piperidin-4-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan (Beispiele 7.9 und 10.79)



A1a 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Zu einer Lösung von 2.38 mL (12.7 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 3.5 g (12.77

mmol) 2-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan in 100 mL MeOH wurden 0.73 mL (12.7 mmol) Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Unter einem Stickstoffstrom wurden 0.99 g (15.0 mmol) $NaBH_3CN$ zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT nachgerührt. Man säuerte mit 7 mL konz. HCl an, rührte 1 h bei RT nach und engte i.vac. ein. Der Rückstand wurde mit 200 mL 15% K_2CO_3-Lösung versetzt, zweimal mit jeweils 200 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 10:85:5) gereinigt.

Ausbeute:	2.1 g (58% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 286$
R_f =	0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

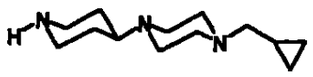
A1b 2-Methyl-5-piperidin-4-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Eine Lösung von 2.1 g (7.36 mmol) 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan in 100 mL MeOH wurde mit 500 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 50 psi H_2 3 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wurde ohne Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

Ausbeute:	1.4 g (97% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 196$
R_f =	0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

<u>Beispiel A2</u>

1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (Beispiel 10.4)



A2a 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 1.71 g (5.0 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 0.75 mL (10.0 mmol) Cyclopropancarbaldehyd in 100 mL EtOH

wurden bei RT in 4 Portionen 1.26 g (20.0 mmol) $NaBH_3CN$ zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte l.vac. ein, nahm den Rückstand in gesättigter $NaHCO_3$-Lösung auf, extrahierte erschöpfend mit EtOAc und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 1.38 g (84% der Theorie)

EI: $(M)^+ = 323$

A2b 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 1.38 g (4.2 mmol) 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 30 mL DCM wurden 5 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde l.vac. eingeengt, der Rückstand mit Diethylether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Produkt fiel als Tris-Trifluoracetat-Salz an.

Ausbeute: 1.86 g (78% der Theorie)

EI: $(M)^+ = 223$

Beispiel A3

4-Azetidin-1-yl-piperidin (Beispiel 10.15)

A3a 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin

Zu einer Lösung von 3.0 mL (16.45 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 1.0 g (17.51 mmol) Azetidin in 100 mL DCM wurde 1.0 mL (17.49 mmol) Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden in 4 Portionen innerhalb 1 h 6.0 g (39.55 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT nachgerührt. Man versetzte mit 15% K_2CO_3-Lösung und rührte eine weitere Stunde nach. 200 mL EtOAc wurden zugegeben, die organische Phase abgetrennt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel,

Gradient: DCM nach MeOH/NH_3 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (84% der Theorie)

EI: $(M)^+ = 230$

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

A3b 4-Azetidin-1-yl-piperidin

Eine Lösung von 3.2 g (13.89 mmol) 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin in 50 mL MeOH wurde mit 500 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 3 bar H_2 7.5 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wurde ohne Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

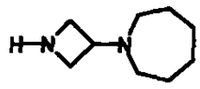
Ausbeute: 1.9 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 141$

R_f = 0.19 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 70:25:5)

Beispiel A4

1-Azetidin-3-yl-perhydro-azepin (Beispiel 10.22)



A4a 1-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-perhydro-azepin

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 31.7 g (100 mmol) Methansulfonsäure-1,1dibenzyl-azetidin-3-yl-ester in 200 mL DMF 31.7 g (320 mmol) Perhydro-azepin gegeben und das Gemisch 7 Tage bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 L Wasser versetzt, die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand zweimal chromatographisch (Kieselgel, 1.Säule: DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.025 und 2. Säule: *tert*-Butylmethylether) gereinigt.

Ausbeute: 22.2 g (69% der Theorie)

R_f = 0.82 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.025)

A4b 1-Azetidin-3-yl-perhydro-azepin

Zu einer Lösung von 22.0 g (68.6 mmol) 1-(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-perhydro-azepin in 400 mL MeOH und 69 mL 2 N HCl wurden 5 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 45°C bis zur theoretischen Aufnahme an H_2 hydriert (3 h). Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i.vac. entfernt und das Produkt, das als Bis-Hydrochlorid anfiel, ohne Reingung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	15.5 g (100% der Theorie)
Schmelzpunkt:	205-220°C
R_f =	0.08 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel A5

1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (Beispiel 10.24)

A5a 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Eine Lösung von 66.7 mL (381 mmol) 1-Benzyl-piperazin und 75.8 g (380 mmol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 1 L THF wurde mit Eisessig auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und dann wurde unter Eiskühlung innerhalb von 2 h portionenweise 100 g (448 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit 2.2 M K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt, 1 h gerührt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	114 g (83% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+Na)^+$ = 382
R_f =	0.74 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

A5b 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

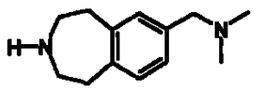
Zu einer Lösung von 5 g (13.91 mmol) 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 200 mL DCM wurden 20 mL TFA gegeben und das

Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 200 mL 15% K_2CO_3-Lösung, extrahierte dreimal mit jeweils 100 mL DCM und trocknete die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute:	2.9 g (80% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 260$
R_f =	0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 70:25:5)

Beispiel A6

Dimethyl-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-ylmethyl)-amin (Beispiel 10.25)



A6a 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) $NaBH(OAc)_3$ 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)

A6b 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.

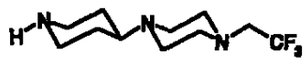
Ausbeute: 2.9 g (85% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 205$

R_f = 0.39 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel A7

1-Piperidin-4-yl-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin (Beispiel 10.27)



A7a 1-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 15.0 g (57.83 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin und 20.1 mL (145 mmol) Triethylamin in 200 DCM wurde eine Lösung von 8.21 mL (57.83 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 40 mL DCM zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Man versetzte mit Wasser, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 8.3 g (40% der Theorie)

EI: $(M)^+ = 205$

R_f = 0.48 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

A7b 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 1.0 g (2.81 mmol) 1-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon in 9 mL 1,4-Dioxan und 1 mL THF wurden 0.53 g (14.07 mmol) $NaBH_4$ zugegeben und dann zur resultierenden Suspension innerhalb von 10 min eine Lösung von 1.08 mL (14.07 mmol) TFA in 10 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und i.vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch

(Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 0.41 g (43% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 342$

R_f = 0.45 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

A7c 1-Piperidin-4-yl-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin

Zu einer Lösung von 0.41 g (1.20 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin in 30 mL MeOH wurden 50 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H_2 2.5 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde eine Spatelspitze $Pd(OH)_2$ zugegeben und weitere 1.5 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0.28 g (94% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 252$

R_f = 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Beispiel A8

Methyl-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-amin (Beispiel 10.32)

A8a (*N,N*-Dimethyl-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-acetamid

Eine Lösung von 9.3 g (50 mmol) N-Methylpiperidinyl-4-essigsäureethylester in 50 mL 40% wässriger Methylamin-Lösung wurde 15 h bei 80°C im Bombenrohr gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 4.7 g (55% der Theorie)

R_f = 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH 21:1)

A8b Methyl-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-amin

Zu einer Lösung von 1.1 g (30 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 mL Diethylether

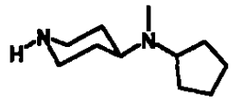
wurden 3.1 g (20 mmol) *N,N*-Dimethyl-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-acetamid in 40 mL THF zugetropft. Das Gemisch wurde 2 h am Rückfluß erhitzt und dann über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser, 6 N NaOH und wieder von Wasser wurde die Lösung 30 min gerührt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel l.vac. entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt.

Ausbeute: 2.5 g (80% der Theorie)

R_f = 0.29 (Alox, DCM/MeOH 21:1)

Beispiel A9

Cyclopentyl-methyl-piperidin-4-yl-amin (Beispiel 10.41)



A9a (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-cyclopentyl-methyl-amin

Zu einer Lösung von 6.5 g (31.8 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-methyl-amin und 2.7 g (32.0 mmol) Cyclopentanon in 200 mL THF wurden 6.0 mL (105 mmol) Eisessig zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min auf 55°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 15°C wurden portionenweise 10.6 g (50.0 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden nochmals 3.0 g (14.2 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und weitere 5 h bei RT gerührt. Man gab vorsichtig 100 mL Wasser zu, stellte mit Na_2CO_3 einen alkalischen pH-Wert ein, extrahierte erschöpfend mit Diethylether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und engte l.vac. ein. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.3) gereinigt.

Ausbeute: 5.0 g (58% der Theorie)

EI: $(M)^+$ = 272

R_f = 0.6 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.3)

A9b Cyclopentyl-methyl-piperidin-4-yl-amin

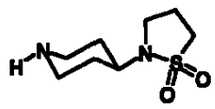
Zu einer Lösung von 5.0 g (18.35 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-cyclopentyl-methyl-amin in 100 mL MeOH wurden 1.0 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 5 bar H_2 3 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 3.0 g (90% der Theorie)

R_f = 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0.4)

Beispiel A10

4-(1,1-Dioxo-1λ^6-isothiazolidin-2-yl)-piperidin (Beispiel 10.46)



A10a 1-Benzyl-4-(1,1-dioxo-1λ^6-isothiazolidin-2-yl)-piperidin

Zu einer Lösung von 19.0 g (100 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-ylamin und 27.2 g (197 mmol) K_2CO_3 in 200 mL Acetonitril wurde bei RT 3-Chlor-propan-1-sulfonylchlorid zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht stehengelassen. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Der Rückstand wurde in 120 mL EtOH aufgenommen und mit 6.2 g (111 mmol) KOH versetzt. Das Gemisch wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlung mit HCl sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 15.4 g (46% der Theorie)

Schmelzpunkt: 255-257°C

A10b 4-(1,1-Dioxo-1λ^6-isothiazolidin-2-yl)-piperidin

Analog Beispiel 17d wurde aus 16.5 g (56.1 mmol) 1-Benzyl-4-(1,1-dioxo-1λ^6-isothiazolidin-2-yl)-piperidin das Produkt hergestellt.

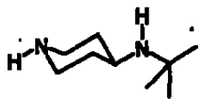
Ausbeute: 8.5 g (74% der Theorie)

Schmelzpunkt: 89-92°C

R_f = 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH 8:2)

Beispiel A11

tert-Butyl-piperidin-4-yl-amin (Beispiel 10.50)



A11a (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-*tert*-butyl-amin

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 24.1 mL (130 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on und 55 mL (519 mmol) *tert*-Butylamin in 200 mL Toluol eine Lösung von 8.6 mL (78 mmol) $TiCl_4$ in 100 mL Toluol so zugetropft, dass die Innentemperatur 15°C nicht überstieg. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und die verbleibende Lösung nach Zugabe von 65 mg Platinoxid bis zur theoretischen Aufnahme an H_2 hydriert. Nach beendeter Hydrierung wurden zur Suspension 160 mL 2 N NaOH-Lösung gegeben, filtriert, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Lösung dreimal mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 13.9 g (43% der Theorie)

A11b *tert*-Butyl-piperidin-4-yl-amin

Zu einer Lösung von 13.9 g (56.0 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-*tert*-butyl-amin in 140 mL MeOH wurden 1.5 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT bis zur theoretischen Aufnahme an H_2 hydriert (2 h). Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 8.3 g (95% der Theorie)

Beispiel A12

4-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin (Beispiel 10.58)

A12a 4-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 2.0 g (21.92 mmol) 2-Methyl-1*H*-imidazol in 20 mL DMF bei RT portionenweise 1.0 g (22.92 mmol) NaH (55% in Mineralöl) innerhalb von 20 min zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wurde eine Lösung von 4.0 g (14.32 mmol) 4-Methansulfonyloxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 50 mL DMF langsam zugetropft und die Reaktionslösung anschliessend 2.5 h bei 100°C gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL DCM auf, wusch die organische Phase zweimal mit jeweils 50 mL Wasser und trocknete über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	0.65 g (17% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 266$
R_f =	0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

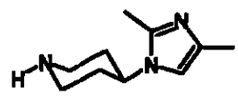
A12b 4-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin

Eine Lösung von 650 mg (2.45 mmol) 4-(2-Methyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester wurde in 10 mL 4 M HCl in 1,4-Dioxan gelöst und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit Diisopropylether und wenig Isopropanol, saugte den Niederschlag ab und trocknete diesen im Umlufttrockenschrank. Das gewünschte Produkt fiel als *Dihydrochlorid* an.

Ausbeute:	430 mg (74% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 166$
R_f =	0.54 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 75:25:5)

Beispiel A13

4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin (Beispiel 10.61)



A13a 4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Hergestellt analog Beispiel A12a aus 2.2 g (22.20 mmol) 2,4-Dimethyl-1*H*-imidazol und 4.0 g (14.32 mmol) 4-Methansulfonyloxy-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester.

Ausbeute: 0.45 g (11% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 280$

R_f = 0.51 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

A13b 4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel A12b aus 450 mg (1.61 mmol) 4-(2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester. Das gewünschte Produkt fiel als Dihydrochlorid an.

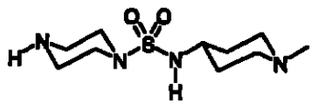
Ausbeute: 300 mg (74% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 180$

R_f = 0.63 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 75:25:5)

Beispiel A14

Piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid (Beispiel 10.66)



A14a 4-Benzyl-piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.0 g (8.76 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-ylamin und 1.25 mL (9.0 mmol) Triethylamin in 50 mL DCM wurden 1.89 g (11.0 mmol) 1,3,2-Benzdioxathiol-2,2-dioxid zugegeben, das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verrührte den Rückstand mit Diethylether/Diisopropylether, filtrierte und trocknete das Rohprodukt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde dieses Rohprodukt (2.5 g) und 3.16 g (17.4 mmol)

1-Benzyl-piperazin in 100 mL 1,4-Dioxan gelöst und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1).

Ausbeute:	1.1 g (36% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 353$
R_f =	0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

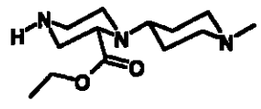
A14b Piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

Zu einer Lösung von 1.1 g (3.12 mmol) 4-Benzyl-piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid in 100 mL MeOH wurden 500 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT bis zur theoretischen Aufnahme an H_2 hydriert (2.5 h). Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute:	0.82 g (100% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 263$
R_f =	0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel A15

1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester



A15a 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester

Eine Lösung von 1.0 g (3.87 mmol) Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester 3-ethylester und 0.45 mL (3.87 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 25 mL THF wurde mit Eisessig auf einen pH-Wert zwischen 5 und 6 gebracht und dann wurden portionenweise 1.0 g (4.48 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 1 mL (8.6 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on und 0.2 g (0.9 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Das überschüssige

$NaBH(OAc)_3$ wurde durch Zugabe von wenig Wasser zersetzt, das Gemisch mit K_2CO_3 gesättigt und durchgerührt. Das K_2CO_3 wurde filtriert, die organische Phase eingeengt und chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute:	0.78 g (57% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 356$
R_f =	0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

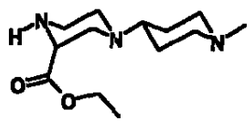
A15b 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 0.78 g (2.20 mmol) 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl-ester-3-ethylester in 30 mL DCM wurden unter Eiskühlung 2.0 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und setzte das Produkt, das als Tris-trifluoracetat-Salz anfiel ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute:	quantitativ
EI:	$(M)^+ = 255$
R_f =	0.11 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Beispiel A16

4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester



A16a 4-Benzyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester

Zu einer Lösung von 10.69 g (41.39 mmol) Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester und 7.32 mL (42 mmol) Ethyldiisopropylamin in 150 mL THF wurde eine Lösung von 5.0 mL (42.10 mmol) Benzylbromid in 50 mL THF zugetropft, 2 h bei RT gerührt und dann 3 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 0.5 mL (4.21 mmol) Benzylbromid zugegeben und weitere 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen filtriert, das Filtrat i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2) gereinigt.

Ausbeute:	13.04 g (90% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 349$
R_f =	0.51 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

A16b 1-Benzyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 13.04 g (37.42 mmol) 4-Benzyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester in 200 mL DCM wurden unter Eiskühlung 35 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und setzte das Produkt, das als Bis-trifluoracetat-Salz anfiel ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute:	quantitativ
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 249$

A16c 1-Benzyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 8.15 g (17.11 mmol) 1-Benzyl-piperazin-2-carbonsäureethylester (eingesetzt als Bis-trifluoracetat-Salz) und 2.05 mL (17.22 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 200 mL THF wurden 4.0 g (17.93 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH_3 50:50:2).

Ausbeute:	5.91 g (100% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 346$
R_f =	0.53 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

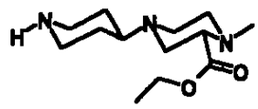
A16d 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 5.91 g (17.11 mmol) 1-Benzyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester in 150 mL EtOH wurden 0.5 g $Pd(OH)_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H_2 3.5 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute:	4.44 g (100% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 256$
R_f =	0.24 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Beispiel A17

1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester



A17a 4-Methyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester

Zu einer Lösung von 5.04 g (19.51 mmol) Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester und 3.4 mL (19.52 mmol) Ethyldiisopropylamin in 100 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 1.25 mL (19.90 mmol) Iodmethan in 20 mL THF langsam zugetropft, das Reaktionsgemisch 20 min nachgerührt und anschliessend 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 0.2 mL (3.18 mmol) Iodmethan zugegeben und weitere 3 h bei 75°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde von unlöslichen Bestandteilen filtriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute:	4.2 g (79% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 273$
R_f =	0.58 (Kieselgel, EtOAc)

A17b 1-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 4.20 g (15.42 mmol) 4-Methyl-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester in 80 mL DCM wurden unter Eiskühlung 20 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und setzte das Produkt, das als Bis-trifluoracetat-Salz anfiel ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute:	quantitativ
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 173$
R_f =	0.16 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

A17c 4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 6.17 g (15.41 mmol) 1-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester (eingesetzt als Bis-trifluoracetat-Salz) und 3.77 mL (19.93 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on in 80 mL THF wurden portionenweise 4.5 g (20.17 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Überschüssiges

$NaBH(OAc)_3$ wurde durch Zugabe von wenig Wasser zersetzt, die Reaktionslösung i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1 nach EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2) gereinigt.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: $(M+H)^+ = 345$

R_f = 0.41 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

A17d 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung des Rohproduktes aus A17c in 200 mL EtOH wurden 1 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H_2 17.5 h hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

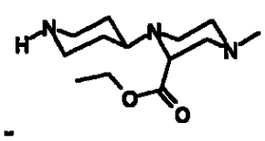
Ausbeute: 5.32 g (100% der Theorie, bezogen auf A17a)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 256$

R_f = 0.1 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 50:50:5)

Beispiel A18

4-Methyl-1-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester



A18a 1-Benzyl-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 10.3 g (21.64 mmol) 1-Benzyl-piperazin-2-carbonsäureethylester (siehe Beispiel A16b, eingesetzt als Bis-trifluoracetat-Salz) und 12 mL (68.89 mmol) Ethyldiisopropylamin in 200 mL THF wurde eine Lösung von 1.4 mL (22.29 mmol) Iodmethan in 50 mL THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 0.2 mL (3.18 mmol) Iodmethan zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, das Filtrat i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.1 g (72% der Theorie)

ESI-MS:	$(M+Na)^+ = 285$
R_f =	0.83 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

A18b 4-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 4.1 g (15.63 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester in 100 mL EtOH wurden 450 mg 10% Pd/C zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 5 bar H_2 11 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden 450 mg $Pd(OH)_2$ zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2.5 h bei 50°C und 3 bar H_2 hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2) gereinigt.

Ausbeute:	2.18 g (81% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 173$
R_f =	0.56 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

A18c 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Eine Lösung von 1.58 g (9.17 mmol) 4-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester und 1.68 mL (9.2 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on in 30 mL THF wurde mit Eisessig auf einen pH-Wert von 5 gebracht und dann wurden portionenweise 2.2 g (9.86 mmol) $NaBH(OAc)_3$ zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Überschüssiges $NaBH(OAc)_3$ wurde durch Zugabe von wenig Wasser zersetzt und die Reaktionslösung über K_2CO_3 getrocknet. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert, i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH_3 90:9:1) gereinigt.

Ausbeute:	0.71 g (22% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 346$
R_f =	0.84 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

A18d 4-Methyl-1-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 2.28 g (6.6 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester in 100 mL EtOH wurden 200 mg $Pd(OH)_2$ zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H_2 9.5 h hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 100 mg $Pd(OH)_2$ zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 6 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat

eingeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.7 g (100% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 256$

R_f = 0.21 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 60:40:4)

Beispiel A19

(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäure-*tert*-butylester

A19a [4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 74 g (123 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Tris-trifluoracetat-Salz) in 1 L Acetonitril wurden 100 g (709 mmol) K_2CO_3 zugegeben und die Suspension 10 min bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 20 mL (133 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt und zum Trocknen mit $MgSO_4$ versetzt. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert, das Lösungsmittel i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 30 g (65% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 374$

R_f = 0.51 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

A19b (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 30 g (80.3 mmol) [4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure-*tert*-butylester in 300 mL THF wurden 6 g 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50°C und 3 bar H_2 bis zur theoretischen Aufnahme an H_2 hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 22.3 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 284$

R_f = 0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel A20

(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester

A20a 4-(4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.0 g (13.08 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (eingesetzt als Hydrochlorid) und 6.54 mL (39.23 mmol) Ethyldiisopropylamin in 50 mL Acetonitril wurde eine Lösung von 1.42 mL (13.3 mmol) Chloressigsäureethylester in 10 mL Acetonitril zugegeben. Nach Entfernen des Kältebades wurde und eine Spatelspitze NaI zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung, extrahierte erschöpfend mit DCM und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	4.25 g (91% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 356$
R_f =	0.67 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

A20b (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.25 g (11.96 mmol) 4-(4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 80 mL DCM wurden 6 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verrührte den Rückstand mit *tert*-Butylmethylether, saugte den Niederschlag ab und trocknete das Produkt, das als Tris-trifluoracetat-Salz anfiel.

Ausbeute:	6.7 g (94% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 256$
R_f =	0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 75:25:5)

Beispiel A21

[4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester

A21a 1'-Ethoxycarbonylmethyl-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Analog Beispiel A19a wurde aus 8.40 g (31.1 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 3.53 mL (31.1 mmol) Bromessigsäure-ethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute:	9.4 g (85% der Theorie)
EI-MS:	$(M)^+ = 355$
R_f =	0.64 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

A21b [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester

Analog Beispiel 20b wurde aus 7.50 g (21.2 mmol) 1'-Ethoxycarbonylmethyl-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt als Bis-trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute:	10.1 g (99% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 255$
R_f =	0.15 (Kieselgel, DCM)

Beispiel A22

(4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester

A22a 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Eine Lösung von 66.7 mL (381 mmol) 1-Benzylpiperazin und 75.6 g (380 mmol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester wurde mit Eisessig auf pH 5 eingestellt.

Unter Eiskühlung wurden 100 g (380 mmol) $NaBH(OAc)_3$ über 2 h zugegeben und das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit K_2CO_3-Lösung (300 g/L) alkalisch gestellt, eine Stunde bei RT gerührt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel l.vac. entfernt.

Ausbeute: 114 g (83% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 369$

R_f = 0.74 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A22b 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Analog Beispiel 20b wurde aus 40.0 g (111 mmol) 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt als Tris-trifluoracetat-Salz erhalten.

Ausbeute: 54.8 g (82% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 260$

R_f = 0.18 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A22c [4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-essigsäureethylester

Analog Beispiel A19a wurde aus 51.8 g (86 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin (eingesetzt als Tris-trifluoracetat) und 10.3 mL (91 mmol) Bromessigsäure-ethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 25.3 g (85% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+ = 346$

R_f = 0.58 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A22d (4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester

Analog Beispiel A19b wurde aus 25.3 g (73.3 mmol) [4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-essigsäureethylester das Produkt erhalten. Das Produkt enthält 59% (4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäuremethylester.

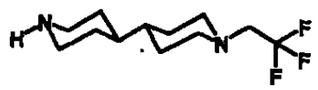
Ausbeute: 17.4 g (93% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 256$ und für Methylester: $(M+H)^+ = 242$

R_f = 0.15 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel A23

1-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl



A23a 1'-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Analog Beispiel A7a wurde aus 15.0 g (55.9 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 19.0 g (93% der Theorie)

ESI-MS: $(M+Na)^+ = 387$

A23b 1'-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Analog Beispiel A7b wurde aus 20.7 g (56.7 mmol) 1'-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 19.9 g (100% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 351$

R_f = 0.78 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

A23c 1-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl

Analog Beispiel A20b wurde aus 21.4 g (61.1 mmol) 1'-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester das Produkt als Bis-Trifluoracetat erhalten.

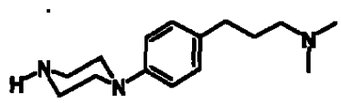
Ausbeute: 26.8 g (92% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 251$

R_f = 0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel A24

Dimethyl-[3-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-propyl]-amin



A24a 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-ethanon

Eine Lösung von 35.3 g (200 mmol) Benzylpiperazin und 13.8 g (100 mmol) 4-Fluoracetophenon in 34 mL (200 mmol) Ethyldiisopropylamin wurde 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurde der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.2 g (42% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+ = 294$

R_f = 0.53 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

A24b 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-dimethylamino-propan-1-on

Zu einer Lösung von 6.9 g (23.4 mmol) 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-ethanon und 2.90 g (35.1 mmol) Dimethylamin Hydrochlorid in 100 mL EtOH und 10 mL konz. HCl wurden 1.40 g Paraformaldehyd gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i.vac. entfernt und der Rückstand mit Acetonitril versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 4.4 g (48% der Theorie als Hydrochlorid)

EI-MS: $(M)^+ = 351$

R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/EtOAc/Cyc/MeOH/NH_3 60:16:5:5:0.6)

A24c Dimethyl-[3-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-propyl]-amin

Zu einer Lösung von 8.00 g (20.6 mmol) 1-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-dimethylamino-propan-1-on in 6.7 mL konz. HCl und 300 mL MeOH wurden 2 g 10% Pd/C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 3 bar H_2 und 50°C 3 h gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit EtOH und EtOAc versetzt und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde unter Stickstoff abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 20°C getrocknet.

Ausbeute: 5.7 g (86% der Theorie als Bis-Hydrochlorid)

EI-MS: $(M)^+ = 247$

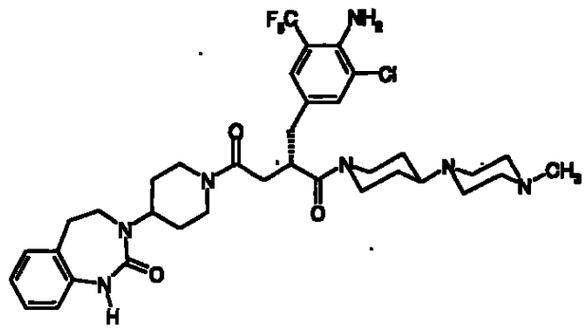
R_f = 0.35 DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Die anderen bei der Herstellung der Endverbindungen eingesetzten Amine sind entweder kommerziell erhältlich oder wurden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-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



1a (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 93.4 g (0,39 mol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzoesäure (beschrieben in *Arzneim.-Forsch.* 1984, *34*(11A), 1612-1624) in 1 L THF wurden 69.56 g (0.43 mol) CDI zugegeben und die Mischung 1 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bei RT unter Stickstoffatmosphäre vorsichtig und unter Kühlung zu einer Lösung von 51.4 g (1.36 mol) $NaBH_4$ in 450 mL Wasser gegeben. Die Mischung wurde 2 h bei RT gerührt, mit 500 mL Wasser und 300 mL halbkonz. HCl versetzt, eine weitere Stunde gerührt und dann mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Das verbleibende Öl wurde mit 500 mL PE versetzt und unter Eiskühlung gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit PE gewaschen und getrocknet. Man erhielt 29.7 g des gewünschten Produktes.

Die Mutterlauge wurde nochmals eingeengt, mit PE versetzt und gekühlt. Der erhaltene Niederschlag wurde wiederum mit PE gewaschen und getrocknet. Man

erhielt weitere 21.8 g des gewünschten Produktes.

Ausbeute: 51.5 g (59% der Theorie) eines weißen Feststoffs

R_f = 0.73 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

1b 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd

Eine Mischung aus 17.0 g (75.4 mmol) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol, 100 g (1.15 mol) Mangandioxid und 300 mL DCM wurde über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die Lösung i. vac. eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt als weißen Feststoff.

Ausbeute: 16.0 g (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 224/226 (Cl)

1c [2-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethyl-ester

Eine Lösung von 168.0 g (0.56 mol) (*R*)-4-Benzyl-3-(2-brom-acetyl)-oxazolidin-2-on und 188.6 mL (1.1 mol) Triethylphosphit wurde 1.5 Stunden bei 60°C gerührt, wobei das entstehende Ethylbromid abdestilliert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingedampft und der verbleibende Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelb-braunen Öles.

Ausbeute: 130 g (65 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 356

1d (*R*)-3-[(*E*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acryloyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 31.98 g (90.0 mmol) [2-((*R*)-4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethylester in 400 mL THF 3.93 g (90.0 mmol) NaH (55% in Mineralöl) portionenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei RT und weitere 35 min bei 35°C gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurden 16.0 g (71.5 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd, gelöst in 50 mL THF, zugetropft und weitere 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NH_4Cl-Lösung versetzt, das Gemisch erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten Extrakte getrocknet und i. vac. eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines

gelben Öles.

Ausbeute: 38.2 g (62% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 425/427 (Cl)

R_f = 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

1e (*R*)-3-[3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on

Eine Mischung aus 23.7 g (55.8 mmol) (*R*)-3-[(*E*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acryloyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on, 400 mL MeOH und 5.0 g Raney-Nickel wurde 2 h bei RT und 3 bar H_2 in einem Parr-Autoklaven geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i. vac. entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 22.5 g (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 427/429 (Cl)

1f (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von 22.5 g (52.71 mmol) (*R*)-3-[3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on in 105 mL THF 63.24 mL (63.24 mmol) einer Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid-Lösung (1 M in THF) zugetropft und das Gemisch bei -78°C 2 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden bei –78°C tropfenweise 38.9 mL (263.5 mmol) Bromessigsäure-*tert*-butylester zugegeben, diese weitere 24 h bei -78°C gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach Zugabe von 200 mL gesättigter NH_4Cl-Lösung wurde zweimal mit je 300 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 15.6 g (55% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 541/543 (Cl)

R_f = 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

1g (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 2.51 g (57.6 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 150 mL Wasser

wurden 11.75 ml (115.1 mmol) H_2O_2 (35% in Wasser) zugegeben. Dieses Gemisch wurde anschließend zu einer eisgekühlten Lösung von 15.6 g (28.8 mmol) (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-((*R*)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester in 600 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 2 h unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurden zu der Reaktionsmischung 150 mL gesättigte Natriumsulfit-Lösung gegeben und mit Zitronensäure-Lösung angesäuert. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeengt. Man erhielt 15.6 g eines zähen gelben Öles.

Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. vac. eingeengt. Man erhielt weitere 5.5 g eines gelben Öles.

Das Rohprodukt, das noch (*R*)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on enthielt, wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 21.1 g Rohprodukt

ESI-MS: $(M+H)^+ = 380/382$ (Cl)

1g (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester

Eine Mischung aus 15.4 g (40.3 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester, 7.4 g (40.3 mmol) (1-Methyl-4-piperidin-4-yl)-piperazin, 5.45 g (40.3 mmol) HOBt, 12.94 g (40.3 mmol) TBTU, 11.77 mL (85.0 mmol) Triethylamin und 400 mL THF wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde i. vac. eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen EtOAc und $NaHCO_3$-Lösung verteilt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Aluminiumoxid chromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 11.0 g (50% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 547/549$ (Cl)

R_f = 0.35 (Alox; EtOAc/DCM 6:4)

1h (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure

Zu der Lösung von 7.0 g (12.8 mmol) (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure-*tert*-butylester in 375

mL Acetonitril wurden 5.75 g (38.4 mmol) NaI, 3 mL Anisol und 4.92 mL (38.4 mmol) Trimethylsilylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 90 min bei 40°C gerührt, mit weiteren 5.75 g (38.4 mmol) NaI und 4.92 mL (38.4 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt und weitere 2 h bei 40°C gerührt. Die Mischung wurde i. vac. eingeengt und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

11 (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-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

Eine Mischung aus 8.3 g (12.8 mmol) (*S*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-oxo-butansäure, 3.16 g (12.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, 4.66 g (14.5 mmol) TBTU, 1.96 g (14.5 mmol) HOBt, 9.45 mL (68 mmol) Triethylamin und 300 mL DMF wurde 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand zwischen EtOAc und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung verteilt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch aufgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Ether verrieben und abgesaugt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs.

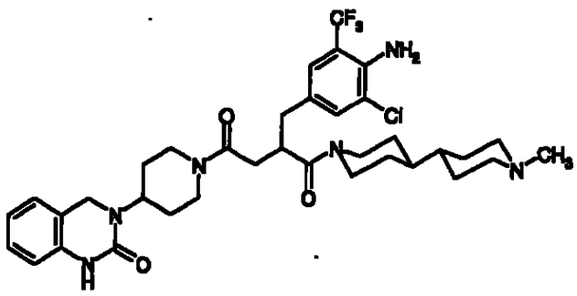
Ausbeute: 3.8 g (39% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 718/20 (Cl)

R_f = 0.22 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Beispiel 2

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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



2a 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (4.43 mmol) (4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol in 50 mL DCM wurde bei RT 0.94 mL (13.00 mmol) $SOCl_2$ zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und die wässrige Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit eiskalter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.08 g (quantitative Ausbeute)

EI-MS: M^+ = 243/245/247 (Cl_2)

R_f = 0.81 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

2b 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 1.20 g (4.43 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-*tert*-butylester-4-ethylester in 50 mL abs. THF wurden unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung portionenweise 193 mg (4.43 mmol) NaH (55% in Mineralöl) zugegeben und die Mischung 1 h bei RT gerührt. 1.1 g (4.43 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin, gelöst in 10 mL abs. THF, wurde zugetropft und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 2.1 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 482/484 (Cl)

R_f = 0.48 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

2c 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure

Zu einer Lösung von 30.0 g (62.25 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester in 200 mL DCM wurde unter Eiskühlung 20 mL TFA zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand aus PE umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit PE gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 23.6 g (89% der Ausbeute)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 424/426 (Cl)

2d 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäure-diethylester

Zu einer Lösung von 8.00 g (19.0 mmol) 4-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure, 4.39 g (19.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on, 6.00 g (18.0 mmol) TBTU und 2.75 g (18.0 mmol) HOBT in 100 mL THF wurden 3.2 mL (23.0 mmol) Triethylamin zugetropft und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 10.45 g (87% der Theorie)

2e 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 10.00 g (15.65 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäure-diethylester in 600 mL EtOH wurden 3.13 g (78.25 mmol) NaOH, gelöst in 300 mL Wasser, zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, das Reaktionsgemisch mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert und 1 h bei RT. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 8.01 g (95% der Theorie)

2f 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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

Zu einer Lösung von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-

4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 0.28 g (1.50 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl, 0.49 g (1.50 mmol) TBTU und 0.23 g (1.50 mmol) HOBT in 100 mL THF wurden 2.0 mL Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient: EtOAc/MeOH/NH_3 94:5:1 nach 70:25:5) gereinigt.

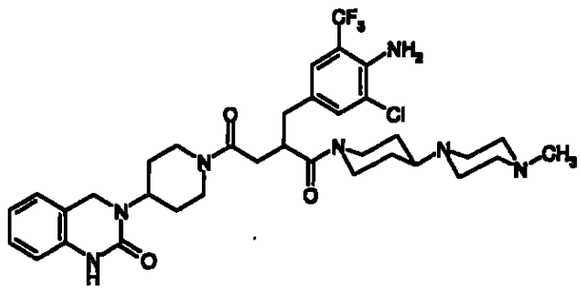
Ausbeute: 253 mg (24% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 703/705 (Cl)

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

Beispiel 3

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.30 g (1.50 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin erhalten.

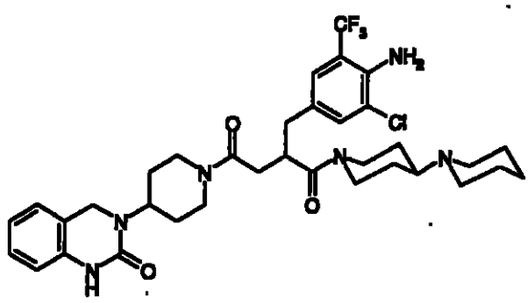
Ausbeute: 600 mg (57% der Theorie)

EI-MS: M^+ = 703/705 (Cl)

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

Beispiel 4

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.27 g (1.50 mmol) [1,4']Bipiperidinyl erhalten.

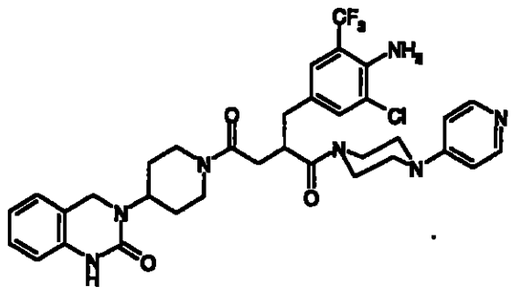
Ausbeute: 240 mg (24% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 689/691 (Cl)

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

Beispiel 5

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion



Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.24 g (1.48 mmol) 1-Pyridin-4-yl-piperazin

erhalten.

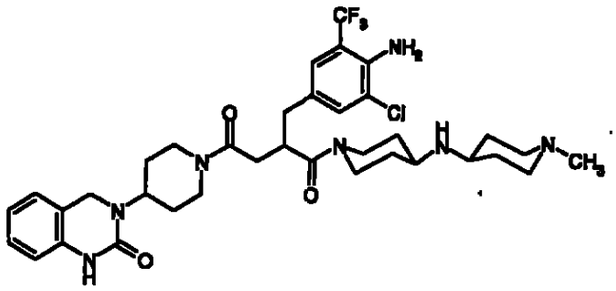
Ausbeute: 500 mg (50% der Theorie)

EI-MS: M^+ = 683/685 (Cl)

R_f = 0.35 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 6

2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



6a (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin

Eine Lösung von 15.0 g (78.8 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-ylamin und 10 mL (78.8 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 300 mL THF wurde mit HOAc auf pH 5 angesäuert und 1 h bei RT gerührt. 19.0 g (90.0 mmol) $NaBH(OAc)_3$ wurden zugegeben und das Gemisch 16 h gerührt. Das Gemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand in MeOH gelöst und durch Zugabe von HCl in MeOH ausgefällt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit MeOH gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 21.8 g (70% der Theorie)

R_f = 0.30 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

6b (1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl-amin-trihydrochlorid

Zu einer Suspension von 5 g 10% Pd/C in 80 mL Wasser wurde eine Lösung von 10.0 g (25.3 mmol) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin in 120 mL MeOH zugegeben und das Gemisch 2 h bei 50 °C und 3 bar H_2 hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand

wurde mit EtOH versetzt, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit EtOH und Ether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 7.75 g (quantitative Ausbeute)

6c 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 2f ausgehend von 0.80 g (1.48 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.24 g (1.48 mmol) (1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl-amin-trihydrochlorid erhalten.

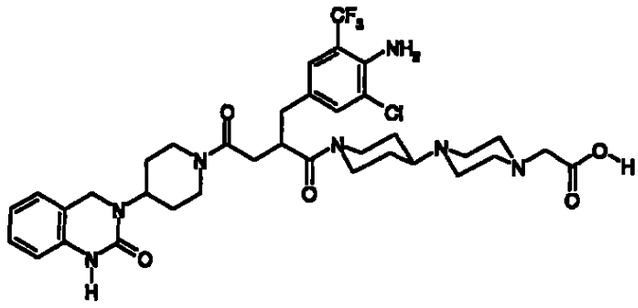
Ausbeute: 300 mg (25% der Theorie)

EI-MS: M^+ = 717/719 (Cl)

R_f = 0.20 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 6.1

[4-(1-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure



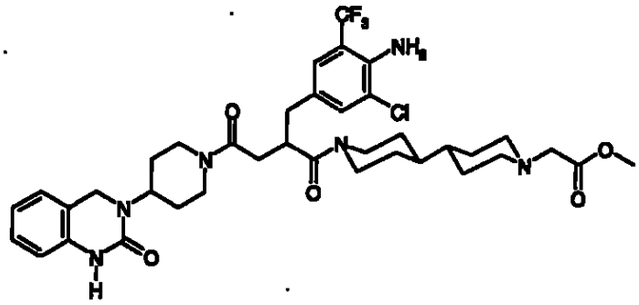
Hergestellt analog Beispiel 16.4 aus 108 mg (0.20 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester.

Ausbeute: 16 mg (10% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 748/750(Cl)

Beispiel 6.2

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

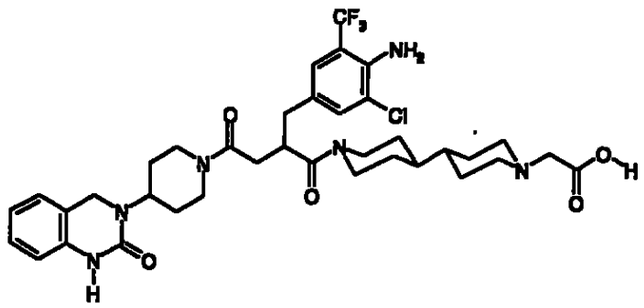


Hergestellt analog Beispiel 16.5 aus 216 mg (0.4 mmol) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.2 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester.

Ausbeute:	22 mg (22% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 761/763(Cl)
R_f =	0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 6.3

(1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure



Hergestellt analog Beispiel 16.6 aus 201 mg (0.26 mmol) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester.

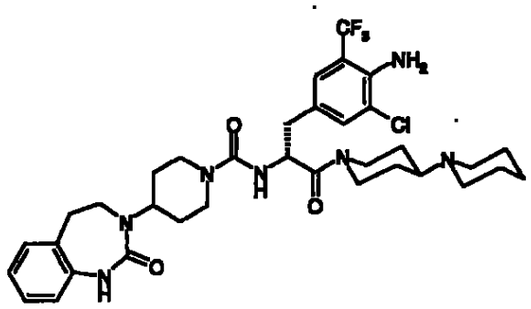
Ausbeute: 22 mg (22% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 761/763(Cl)$

R_f = 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 7

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



7a (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionamid

Die Alkylierung wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift von A. G. Myers et al. (*J. Org. Chem.* 1999, *64*, 3322-3327.) ausgehend von 31.72 g (132 mmol) 2-Amino-*N*-((*1S,2S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-acetamid-monohydrat und 33.8 g (138 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin durchgeführt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM/ Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2) gereinigt.

Ausbeute: 10.0 g (18% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 430/432$ (Cl)

R_f = 0.48 (Kieselgel, DCM/ Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

7b (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Die Hydrolyse wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift von A. G. Myers et al. (*J. Org. Chem.* 1999, *64*, 3322-3327.) ausgehend von 10.0 g (23.0 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methyl-propionamid durchgeführt. Das Rohprodukt wurde ohne

weitere Reinigung im nachfolgenden Syntheseschritt eingesetzt.

7c (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure

Zu einer Lösung von 6.5 g (23.0 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure in 140 mL THF wurde eine Lösung von 3.71 g (35.0 mmol) $NaHCO_3$ in 100 mL Wasser zugegeben. 15.28 g (70.0 mmol) Boc-Anhydrid wurde zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. THF wurde i. vac. abgedampft, die wässrige Phase mit EtOAc gewaschen und mit 10% Zitronensäure-Lösung angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 2.00 g (15% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 381/383$ (Cl)

7d [(*R*)-1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 2.00 g (5.22 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure, 0.99 g (5.30 mmol) [1,4']Bipiperidinyl, 1.77 g (5.50 mmol) TBTU und 0.74 g (5.50 mmol) HOBt in 150 mL THF wurden 1.53 mL (11.00 mmol) Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Aluminiumoxid (neutral, Aktivität III), DCM/MeOH 99:1) gereinigt.

Ausbeute: 500 mg (18% der Theorie)

7e (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-propan-1-on-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 500 mg (0.75 mmol) [(*R*)-1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in 50 mL EtOH wurden bei RT 5 mL HCl (12 M in EtOH) zugegeben und das Gemisch 3 h

gerührt und anschließend i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 380 mg (quantitative Ausbeute)

7f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 380 mg (0.75 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-propan-1-on-dihydrochlorid in 50 mL DMF und 0.56 mL (4.00 mmol) Triethylamin wurden bei 0 °C 180 mg (1.10 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch 1.5 h bei 0°C gerührt. 242 mg (0.99 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 100 °C gerührt. DMF wurde i. vac. abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2) gefolgt von HPLC gereinigt.

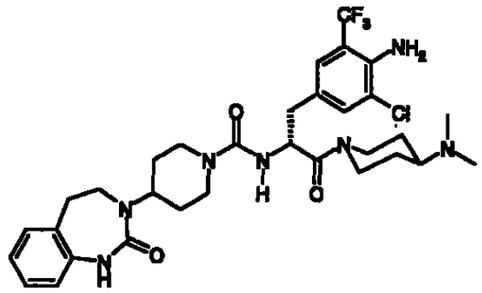
Ausbeute: 140 mg (20% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)

R_f = 0.58 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 7.1

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



7.1a (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-

ethylester

Eine Lösung von 3.5 g (10.97 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure in 100 mL EtOH und 70 mL ethanolischer HCl (11.5 M) wurde über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL Wasser auf, versetzte mit 30 mL 15% K_2CO_3-Lösung, extrahierte mit 150 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 3.5 g (92% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 311/313$ (Cl)

7.1b (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3.2 g (10.2 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester und 1.8 mL (10.3 mmol) Ethyldiisopropylamin in 150 mL THF wurden 1.8 g (11.0 mmol) CDT zugegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei dieser Temperatur und nach Entfernen des Eisbades weitere 30 min gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, suspendiert in 50 mL THF. Zur Reaktionslösung wurden 40 mL DMF zugegeben und diese 2 h bei 80°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzte mit 200 mL EtOAc und 200 mL 10% Zitronensäure-Lösung, trennte die organische Phase ab, extrahierte diese mit 150 mL $NaHCO_3$-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 5.9 g (100% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 582/584$ (Cl)

R_f = 0.4 (Kieselgel, EtOAc)

7.1c (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Zu einer Suspension von 6.0 g (10.31 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester in 50 mL THF wurde eine

Lösung von 0.64 g (15 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 100 mL Wasser gegeben. Zu dieser Suspension wurden erneut jeweils 100 mL Wasser und THF gegeben, wobei sich nach 5 min eine Lösung bildete. Man rührte 1 h bei RT, zog das THF i.vac. ab, verdünnte mit 100 mL Wasser und tropfte unter Eiskühlung 1 M HCl bis zur sauren Reaktion zu. Die ausgefallene Substanz wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 5.5 g (96% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 554/556 (Cl)

7.1d 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

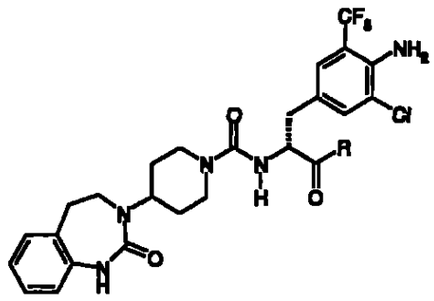
Zu einer Lösung von 400 mg (0.72 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure in 10 mL DMF wurden 241 mg (0.75 mmol) TBTU, 0.21 mL (1.5 mmol) Triethylamin und 103 mg (0.8 mmol) Dimethyl-piperidin-4-yl-amin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 150 mL 15% K_2CO_3-Lösung gegossen, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 30 mL Wasser nach gewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Isopropanol suspendiert, über Nacht bei RT gerührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

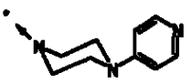
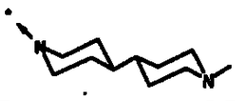
Ausbeute: 350 mg (73% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 664/666 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

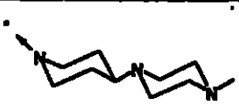
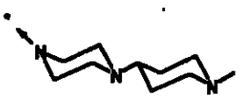
Analog wurden folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.2		44	699/701 $[M+H]^+$	6.1 min (A)
7.3		27	718/720 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
7.4		79	839/841 $[M+H]^+$	7.1 min (A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt, wobei das Rohprodukt chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach MeOH/NH_3 9:1 innerhalb von 45 min) gereinigt wurde:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.5		53	790/792 $[M+H]^+$	6.6 min (A)

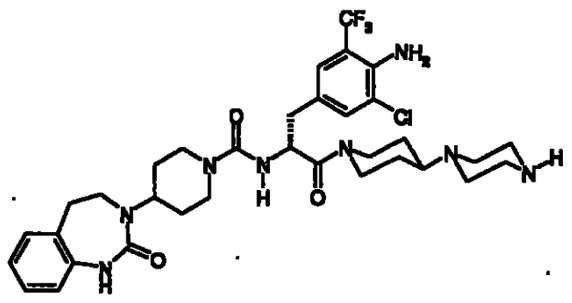
7.8		84	719/721 $[M+H]^+$	5.7 min (A)
7.7		48	719/721 $[M+H]^+$	5.0 min (A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt, wobei das Rohprodukt direkt via HPLC gereinigt wurde:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.8		17	676/678 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
7.9		52	731/733 $[M+H]^+$	5.5 min (A)

Beispiel 7.10

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

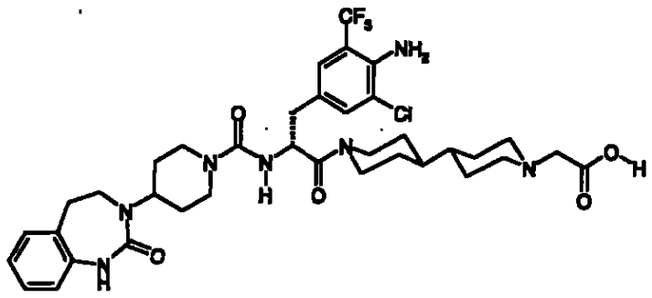


Eine Lösung von 600 mg (0.72 mmol) 4-[1-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Beispiel 7.4) und 200 mg Raney-Nickel in 50 mL MeOH wurden bei RT und 50 psi H_2 12 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i.vac. eingeengt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute:	160 mg (32% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 705/707 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	5.5 min (Methode A)

Beispiel 7.11

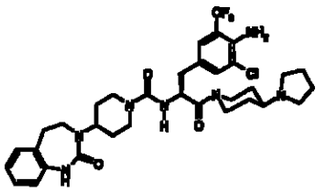
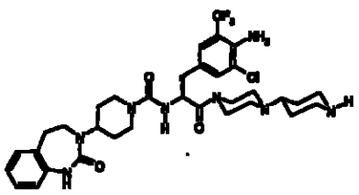
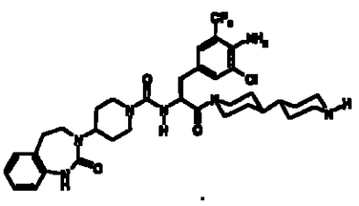
[1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure



Zu einer Lösung von 250 mg (0.32 mmol) [1'-((R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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 (Beispiel 7.5) in 5 mL THF wurde eine Lösung von 20.1 mg (0.47 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 10 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 0.5 mL 1 M HCl, saugte die ausgefallene Substanz ab und trocknete dieses bei 50°C. Das Rohprodukt wurde via HPLC gereinigt.

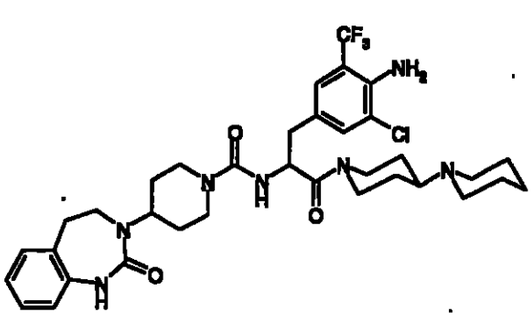
Ausbeute:	85 mg (35% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 762/764 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	6.2 min (Methode A)

Analog können folgende Beispiele hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
7.12	
7.13	
7.14	

Beispiel 8

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



8a 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-

diethylester

Zu einer frisch zubereiteten Lösung von 2.55 g (0.11 mol) Natrium in 200 mL abs. EtOH wurde unter Stickstoffatmosphäre 24.11 g (0.11 mol) 2-Acetylamino-malonsäure-diethylester zugegeben und das Gemisch 15 min bei RT gerührt. Eine Lösung von 27.00 g (0.11 mol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin (Beispiel 2a) in 100 mL 1,4-Dioxan wurde schnell zugetropft und das Gemisch 4 h bei RT gerührt. 500 mL Wasser wurden zugegeben und das Gemisch weitere 16 h gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 40.0 g (84% der Theorie)

R_f = 0.14 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

8b 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 40.0 g (94.16 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-diethylester in 110 mL AcOH und 150 mL Wasser wurden 50 mL konz. HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h auf 140 °C erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde i. vac. eingeengt, mit 100 mL EtOH versetzt und 15 min bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und i. vac. getrocknet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 16 g (53% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 281/283 (Cl)

8c 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester

16 g (50.14 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-hydrochlorid wurden in 350 mL HCl (12 M in EtOH) gelöst und 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. auf 100 mL eingeengt und mit 200 mL Diethylether versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 12.2 g (70% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 311/313 (Cl)

8d 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Zu einer Suspension von 8.00 g (23.04 mmol) 2-Amino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester und 16.0 mL (115.00 mmol) Triethylamin in 100 mL DMF wurden bei 0 °C 4.15 g (23.04 mmol) CDT zugegeben und das Gemisch wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von 5.64 g (23.00 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on in 200 mL DMF wurde zugegeben und das Gemisch 2 h auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 1.5 L Wasser verdünnt und weitere 10 min gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 13.0 g (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 582/584 (Cl)

8e 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Zu einer Lösung von 13.00 g (22.34 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure-ethylester in 100 mL EtOH wurden 45 mL 1 M NaOH zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. EtOH wurde i. vac. abgedampft, 45 mL 1 M HCl zugegeben und 15 min gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. vac. bei 75 °C getrocknet.

Ausbeute: 10.5 g (85% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 552/554 (Cl)

8f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 1.00 g (1.81 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure, 0.34 g (1.81 mmol) [1,4']Bipiperidinyl und 0.64 g (2.00 mmol) TBTU in 150 mL THF wurden 0.69 mL (5.00 mmol) Triethylamin zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und das Gemisch mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und i. vac.

eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 75:25:2.5) gereinigt.

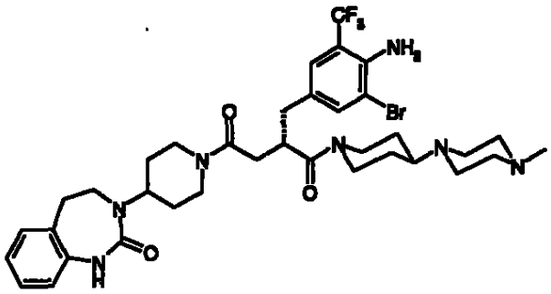
Ausbeute: 350 mg (28% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)

R_f = 0.58 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 9

(*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-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



9a 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäureethylester

Eine Lösung von 150 g (0.66 mol) *N*-(4-Cyan-2-trifluormethyl-phenyl)-acetamid in 360 mL trockenem EtOH und 540 mL 10 M ethanolischer HCL wurde in einer Druckapparatur 2 h 45 min auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit EtOH nach gewaschen und das Filtrat i.vac eingeengt. Der Rückstand wurde mit jeweils 300 mL Wasser und EtOH versetzt, kräftig gerührt, abgesaugt und mit Wasser/EtOH 1:1 nach gewaschen.

Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 153 g (100% der Theorie)

R_f = 0.4 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

9b 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 100 g (2.5 mol) NaOH in 250 mL Wasser wurde bei RT eine Lösung von 153 g (0.66 mol) 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäureethylester in 350

mL EtOH zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 45°C gerührt. EtOH wurde i.vac entfernt, die verbleibende wässrige Lösung mit konz. HCl sauer gestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 129 g (96% der Theorie)

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

9c 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 21.0 g (102 mmol) 4-Amino-3-trifluormethyl-benzoesäure in 250 mL Essigsäure wurde eine Lösung von 6 mL (117 mmol) Brom in 50 mL Essigsäure langsam zugetropft und anschliessend 2 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1 L Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, die organische Phase mit NaOH-Lösung alkalisch gestellt, die wässrige Phase abgetrennt und mit konz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 18 g (62% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 282/284 (Br)

R_f = 0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 50:50:1)

9d (4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 18 g (63.4 mmol) 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzoesäure in 400 mL THF wurden 12 g (74 mmol) CDI zugegeben, 1 h bei RT gerührt und 1 h auf 40°C erwärmt. Die aktivierte Säure wurde dann zu einer Lösung von 8.0 g (212 mmol) $NaBH_4$ in 200 mL Wasser zugetropft, wobei die Temperatur 40°C nicht überschreiten sollte. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei RT gerührt, mit 300 mL halbkonz. HCl versetzt, 1 h nachgerührt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 50°C in Isopropanol gelöst; nach Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, in PE aufgenommen und erneut abgesaugt.

Ausbeute: 12.5 g (73% der Theorie)

EI: $(M)^+$ = 269/271 (Br)

R_f = 0.9 (Kieselgel, MeOH)

9e 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzaldehyd

Zu einer Lösung von 12.5 g (46.3 mmol) (4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-methanol in 150 mL DCM wurden 53 g (0.61 mol) MnO_2 gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das MnO_2 wurde abgesaugt, mit DCM nach gewaschen, das Lösungsmittel l.vac. entfernt und der Rückstand mit PE verrührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig PE gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9.5 g (77% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 268/270 (Br)

R_f = 0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

9f 2-[1-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester

Zu einer Lösung von 9.5 g (35.4 mmol) 4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzaldehyd in 80 mL THF wurden 27.9 g (71.0 mmol) 2-(Triphenyl-λ^5-phosphanyliden)-bernsteinsäure-1-methylester gegeben und das Reaktionsgemisch 120 h auf 40°C erwärmt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat l.vac. eingeengt, der Rückstand mit Wasser und EtOAc versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese dreimal mit Wasser gewaschen und dreimal mit 5% K_2CO_3-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert, der entstandene Niederschlag abgetrennt, dieser mit Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 5.9 g (44% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 382/384 (Br)

9g (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Unter Argon-Atmosphäre wurden zu einer Lösung von 5.9 g (15.44 mmol) 2-[1-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester in 50 mL entgastem MeOH und 5.9 mL Triethylamin 130 mg (+)-1,2-Bis((*2R,5R*)-2,5-diethylphospholano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)tetrafluorborat gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 psi H_2 4 h hydriert. Anschliessend wurde die Reaktionslösung l.vac. eingeengt, der Rückstand in 100 mL EtOAc gelöst, zweimal mit 2 M HCl gewaschen und erschöpfend mit 5% K_2CO_3-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 5.8 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 382/384 (Br)

9h (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Zu einer Lösung von 5.80 g (15.1 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 4.98 g (15.1 mmol) TBTU, 2.04 g (15.1 mmol) HOBt und 4.87 mL (35 mmol) Triethylamin in 200 mL THF wurden 3.70 g (15.1 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac eingeengt, mit EtOAc und 20% Zitronensäure-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 9.2 g (100% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 611/613 (Br)

9i (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 9.2 g (15.05 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 70 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 1.04 g (24.30 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 30 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Das THF wurde i.vac. abgezogen, die wässrige Lösung mit konz. HCl angesäuert, mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man des gewünschte Produkt.

Ausbeute: 7.8 g (87% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 597/599 (Br)

Analog der in 9f bis 9i beschriebenen Sequenz konnte aus 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd (siehe Beispiel 1b) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-

butansäure erhalten werden.

9k (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-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

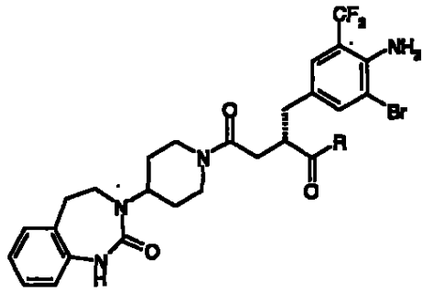
Zu einer Lösung von 500 mg (0.84 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 289 mg (0.9 mmol) TBTU, 122 mg (0.9 mmol) HOBt und 0.35 mL (2.5 mmol) Triethylamin in 40 mL THF und 5 mL DMF wurden 154 mg (0.84 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, mit EtOAc und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach MeOH/NH_3 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 423 mg (66% der Theorie)

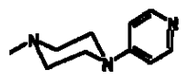
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 762/764 (Br)

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

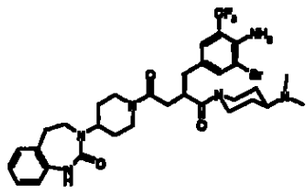
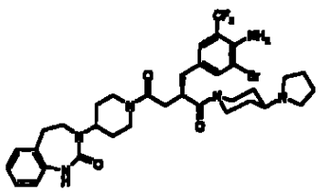
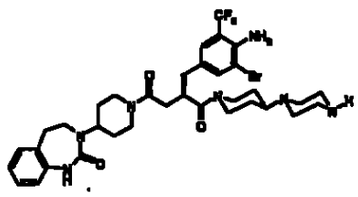
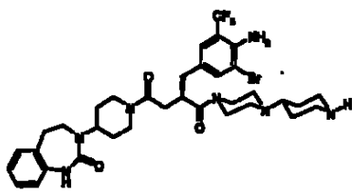
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 500 mg (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

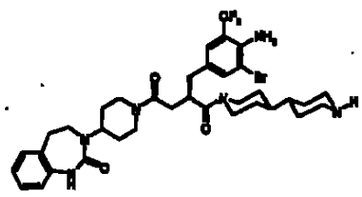


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)

9.1		50	742/744 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
9.2		48	747/749 $[M+H]^+$	6.5 min (A)
9.3		61	762/764 $[M+H]^+$	5.4 min (A)
9.4		34	761/763 $[M+H]^+$	6.3 min (A)

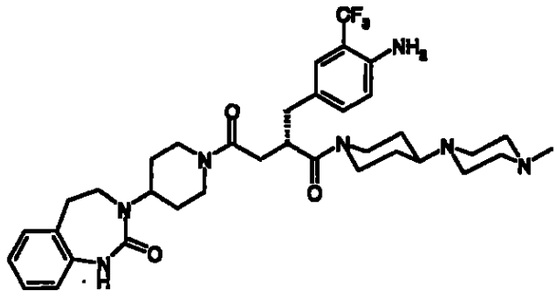
Analog können folgende Beispiele hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
9.5	
9.6	
9.7	
9.8	

9.9	

Beispiel 9.10

(*S*)-2-(4-Amino-3-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



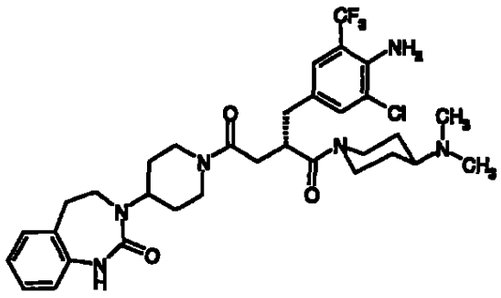
Zu einer Lösung von 150 mg (0.2 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion in 20 mL MeOH wurden 100 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 psi H_2 3 h bei RT hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 5% K_2CO_3-Lösung und EtOAc versetzt, die organische Phase abgetrennt und diese i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute:	134 mg (100% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 684$
Retentionszeit (HPLC):	5.5 min (Methode A)

Beispiel 10

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-

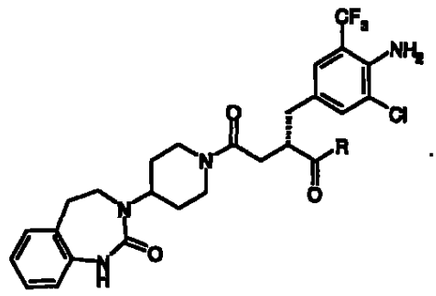
[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

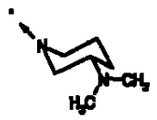
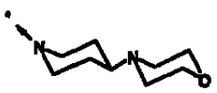
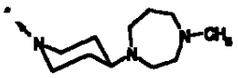
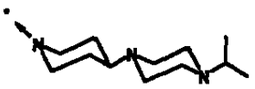
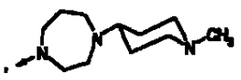
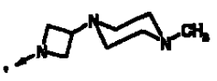


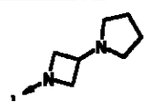
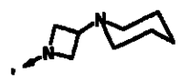
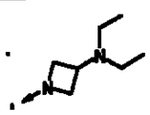
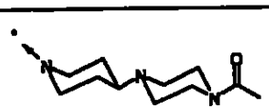
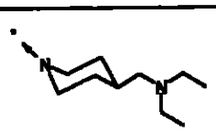
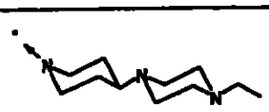
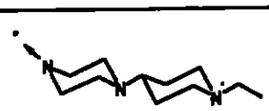
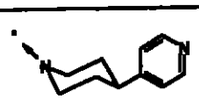
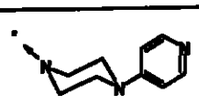
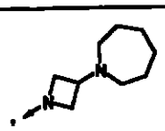
Zu einer Lösung von 130 mg (0.24 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 10 mL DMF wurden 80.3 mg (0.25 mmol) TBTU, 0.21 mL (1.2 mmol) Ethyldiisopropylamin und 38.5 mg (0.3 mmol) Dimethyl-piperidin-4-yl-amin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 80 mL 15% K_2CO_3-Lösung gegossen, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 5 mL Wasser nach gewaschen und über das Wochenende an der Luft getrocknet. Anschliessend wurde das Produkt chromatographisch via HPLC gereinigt.

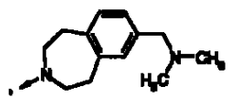
Ausbeute:	82 mg (53% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 663/665 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	6.1 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:



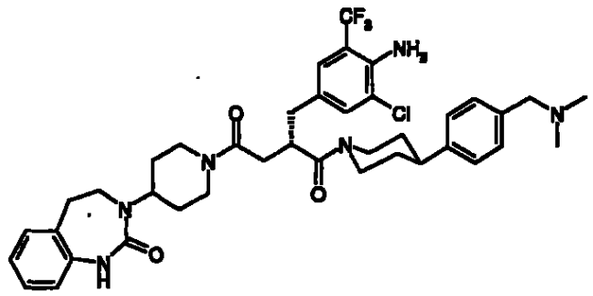
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.1		55	663/665 $[M+H]^+$	6.3 min 6.5 min (A)
10.2		51	689/691 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.3		58	717/719 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
10.4		49	758/760 $[M+H]^+$	6.0 min (A)
10.5		45	705/707 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
10.6		58	717/719 $[M+H]^+$	6.6 min (A)
10.7		64	732/734 $[M+H]^+$	5.4 min (A)
10.8		50	746/748 $[M+H]^+$	5.9 min (A)
10.9		67	703/705 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.10		53	732/734 $[M+H]^+$	5.5 min (A)
10.11		25	690/692 $[M+H]^+$	6.0 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.12		48	661/663 $[M+H]^+$	6.3 min (A)
10.13		56	675/677 $[M+H]^+$	6.5 min (A)
10.14		53	663/665 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.15		52	675/677 $[M+H]^+$	6.3 min (A)
10.16		36	746/748 $[M+H]^+$	6.1 min (A)
10.17		38	705/707 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.18		52	732/734 $[M+H]^+$	5.8 min (A)
10.19		40	732/734 $[M+H]^+$	5.4 min (A)
10.20		53	697/699 $[M+H]^+$	6.3 min (A)
10.21		60	698/700 $[M+H]^+$	6.3 min (A)
10.22		53	689/691 $[M+H]^+$	6.7 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.23		58	794/796 $[M+H]^+$	5.7 min (A)
10.24		21	794/796 $[M+H]^+$	6.8 min (A)
10.25		47	739/741 $[M+H]^+$	6.6 min (A)

Beispiel 10.26

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Zu einer Lösung von 130 mg (0.24 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 2 mL DMF wurden 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 87 µL (0.5 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und diese 30 min bei RT gerührt. Anschliessend wurden 80 mg (0.31 mmol) Dimethyl-(4-piperidin-4-yl-benzyl)-amin (eingesetzt als Hydrochlorid) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die

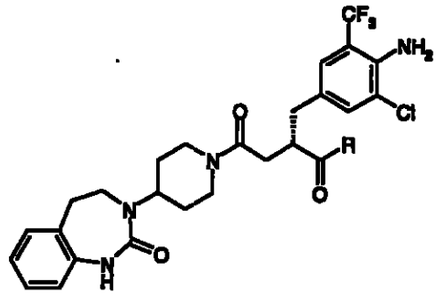
Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und direkt chromatographisch via HPLC gereinigt.

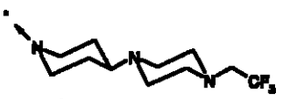
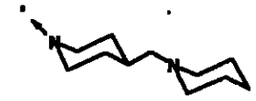
Ausbeute: 80 mg (45% der Theorie)

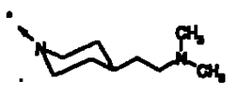
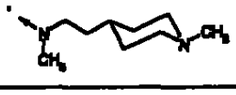
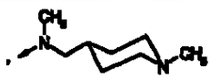
ESI-MS: $(M+H)^+ = 753/755$ (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.6 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 130 mg (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin (mit 1.07 eq. an Ethyldiisopropylamin bei den freien Aminen und der zusätzlich nötigen Menge an Base beim Einsatz von Aminsalzen) hergestellt:

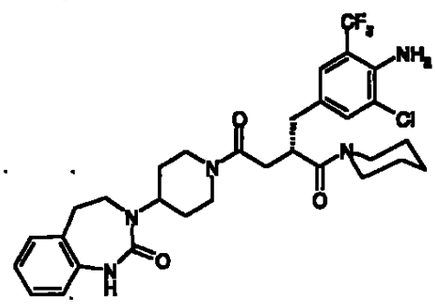


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.27		51	786/788 $[M+H]^+$	6.9 min (A)
10.28		41	761/763 $[M+H]^+$	8.1 min (A)
10.29		61	703/705 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
10.30		48	717/719 $[M+H]^+$	6.4 min (A)

10.31		31	691/693 [M+H]$^+$	6.2 min (A)
10.32		31	691/693 [M+H]$^+$	6.3 min (A)
10.33		19	677/679 [M+H]$^+$	6.3 min (A)

Beispiel 10.34

(S)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperidin-1-yl-butan-1,4-dion



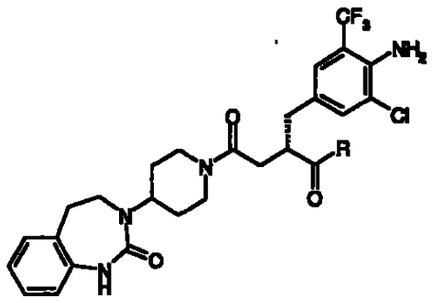
Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 2 mL DMF wurden 62 mg (0.19 mmol) TBTU und 34 µL (0.2 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und diese 30 min bei RT gerührt. Anschliessend wurden 24 µL (0.24 mmol) Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch 64 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde direkt chromatographisch via HPLC gereinigt.

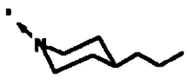
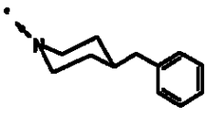
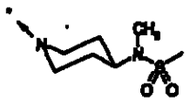
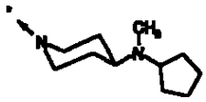
Ausbeute: 54 mg (48% der Theorie)

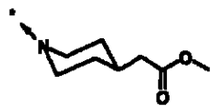
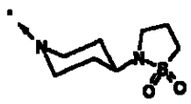
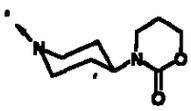
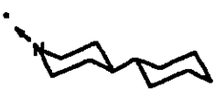
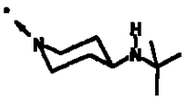
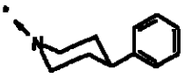
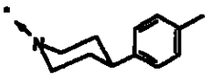
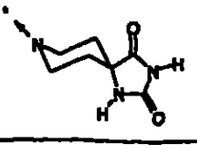
ESI-MS: $(M+H)^+ = 620/622$ (Cl)

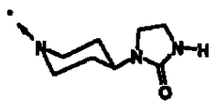
Retentionszeit (HPLC): 8.4 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



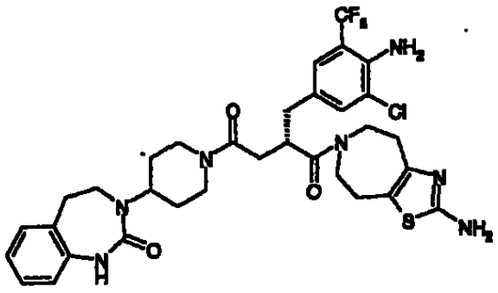
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.35		46	662/664 $[M+H]^+$	9.6 min (A)
10.36		47	710/712 $[M+H]^+$	9.6 min (A)
10.37		23	719/721 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.38		53	688/690 $[M+H]^+$	9.9 min (A)
10.39		51	727/729 $[M+H]^+$	7.7 min (A)
10.40		50	713/715 $[M+H]^+$	7.4 min (A)
10.41		39	717/719 $[M+H]^+$	6.8 min (A)
10.42		56	634/636 $[M+H]^+$	8.7 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.43		48	692/694 $[M+H]^+$	8.2 min (A)
10.44		52	636/638 $[M+H]^+$	7.0 min (A)
10.45		58	688/690 $[M+H]^+$	8.7 min (A)
10.46		50	739/741 $[M+H]^+$	7.6 min (A)
10.47		41	719/721 $[M+H]^+$	7.2 min (A)
10.48		23	678/680 $[M+H]^+$	8.0 min (A)
10.49		24	702/704 $[M+H]^+$	10.5 min (A)
10.50		32	691/693 $[M+H]^+$	6.6 min (A)
10.51		44	696/698 $[M+H]^+$	9.2 min (A)
10.52		44	710/712 $[M+H]^+$	9.6 min (A)
10.53		43	704/706 $[M+H]^+$	7.0 min (A)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.54		51	704/706 $[M+H]^+$	7.0 min (A)
10.55		54	649/651 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
10.56		68	719/721 $[M+H]^+$	5.4 min (A)

Beispiel 10.57

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-*d*]azepin-6-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



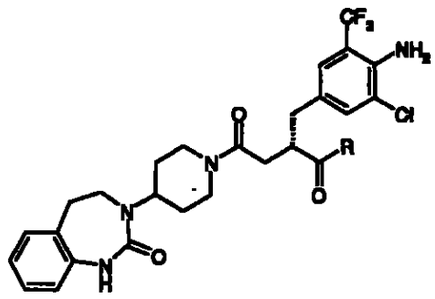
Eine Lösung von 300 mg (0.54 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 190 mg (0.59 mmol) TBTU in 0.4 mL (2.27 mmol) Ethyldiisopropylamin und 15 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 160 mg (0.64 mmol) 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-ylamin (eingesetzt als Hydrobromid) und die Reaktionslösung wurde weitere 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 mL 15% K_2CO_3-Lösung gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 10:9:1) gereinigt.

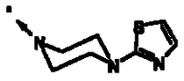
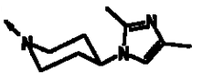
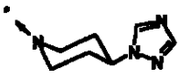
Ausbeute: 100 mg (26% der Theorie)

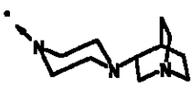
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.1 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 300 mg (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin (eingesetzt als freies Amin oder als Amin-Hydrochlorid) hergestellt:



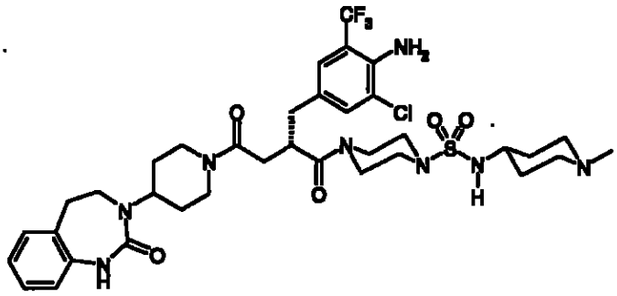
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.58		40	700/702 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.59		42	700/702 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
10.60		50	704/706 $[M+H]^+$	7.5 min (A)
10.61		31	714/716 $[M+H]^+$	6.5 min (A)
10.62		62	686/688 $[M+H]^+$	6.3 min (A)
10.63		62	687/689 $[M+H]^+$	7.2 min (A)

10.64		15	730/732 $[M+H]^+$	6.0 min (A)
10.65		18	621/623 $[M+H]^+$	6.1 min (A)

Die Verbindungen der Beispiele 10.64 und 10.65 konnten beide aus einem Reaktionsansatz isoliert werden, da das eingesetzte 3-Piperazin-1-yl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan mit Piperazin verunreinigt war.

Beispiel 10.66

4-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperazin-1-sulfonsäure (1-methyl-piperidin-4-yl)-amid



Eine Lösung von 500 mg (0.90 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 320 mg (1.00 mmol) TBTU in 0.2 mL (1.14 mmol) Ethyldiisopropylamin und 50 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 270 mg (1.03 mmol) Piperazin-1-sulfonsäure-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid und 5 mL DMF. Die Reaktionslösung wurde weiter über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL EtOAc verdünnt, mit 30 mL 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 10:9:1)

gereinigt.

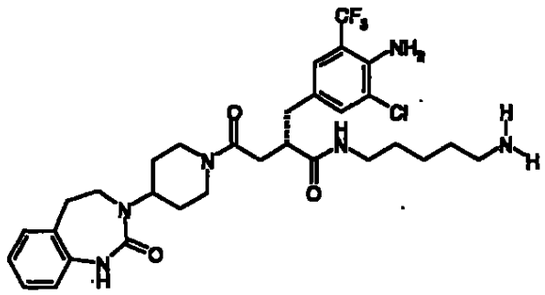
Ausbeute: 170 mg (24% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 797/799 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.4 min (Methode A)

Beispiel 10.67

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid



Zu einer Lösung von 260 mg (0.47 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 161 mg (0.50 mmol) TBTU in 0.43 mL (2.50 mmol) Ethyldiisopropylamin und 10 mL DMF wurden 61 mg (0.3 mmol) (5-Amino-pentyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 80 mL 15% K_2CO_3-Lösung, rührte 10 min nach, saugte die ausgefallene Substanz ab; diese wurde dann mit Wasser nach gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 20 mL DCM gelöst, mit 2 mL TFA versetzt und bei RT 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 15% K_2CO_3-Lösung neutralisiert, die organische Phase abgetrennt und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt via HPLC gereinigt.

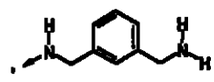
Ausbeute: 110 mg (37% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 637/639 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

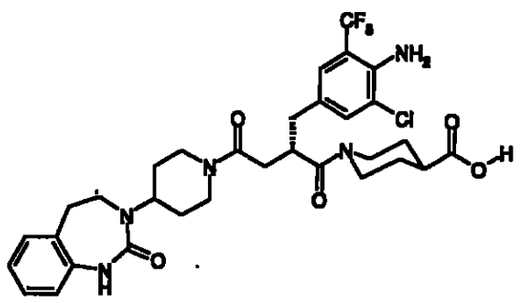
Analog wurde folgende Verbindung aus 260 mg (0.47 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-

5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 142 mg (0.6 mmol) (2-Aminomethyl-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester hergestellt:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.68		47	671/673 $[M+H]^+$	6.4 min (A)

Beispiel 10.69

1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-carbonsäure



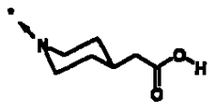
Zu einer Lösung von 15 mg (0.02 mmol) 1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-carbonsäuremethylester (Beispiel 10.48) in 5 mL THF wurden 2 mg (0.05 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat, gelöst in wenig Wasser, zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.vac. abgezogen, der Rückstand in Wasser und Acetonitril aufgenommen und lyophilisiert.

Ausbeute: 14 mg (96% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 664/666 (Cl)

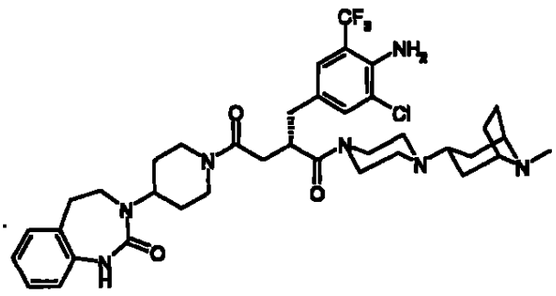
Retentionszeit (HPLC): 7.2 min (Methode A)

Analog wurde folgende Verbindung aus 20 mg (0.03 mmol) (1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-essigsäuremethylester (Beispiel 10.43) hergestellt:

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
10.70		98	678/680 $[M+H]^+$	7.3 min (A)

Beispiel 10.71

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-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



Zu einer Lösung von 1.04 g (1.88 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 642 mg (2.0 mmol) TBTU und 1.64 mL (9.6 mmol) Ethyldiisopropylamin in 20 mL DMF wurden 850 mg (2.4 mmol) 8-Methyl-3-piperazin-1-yl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 15% K_2CO_3-Lösung versetzt, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 50 mL Wasser nach gewaschen und an der Luft getrocknet und chromatographisch (Kieselgel, Gradient:

DCM nach DCM/MeOH/NH_3 10:85:5) gereinigt.

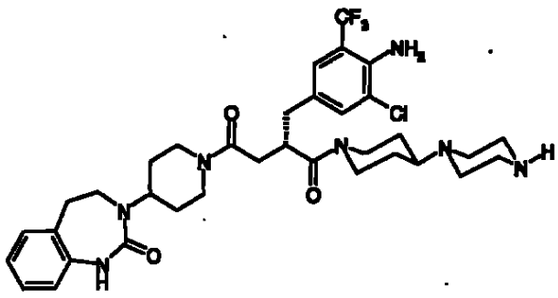
Ausbeute: 1.07 g (77% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 744/746 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

Beispiel 10.72

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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



10.72a 4-(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1;2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Lösung von 390 mg (0.71 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 10 mL DMF wurden 241 mg (0.75 mmol) TBTU, 0.62 mL (3.6 mmol) Ethyldiisopropylamin und 215 mg (0.71 mmol) 4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-carbonsäurebenzylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 80 mL 15% K_2CO_3-Lösung gegossen, 10 min bei RT nachgerührt, die ausgefallene Substanz abgesaugt, diese mit 5 mL Wasser nach gewaschen und über das Wochenende an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 580 mg (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 838/840 (Cl)

10.72b (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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

Zu einer Lösung von 250 mg (0.30 mmol) 4-(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester in 30 mL MeOH wurden 100 mg Raney-Nickel gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT und 50 psi H_2 gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden erneut 100 mg Raney-Nickel zugegeben und weitere 10 h bei RT gerührt. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

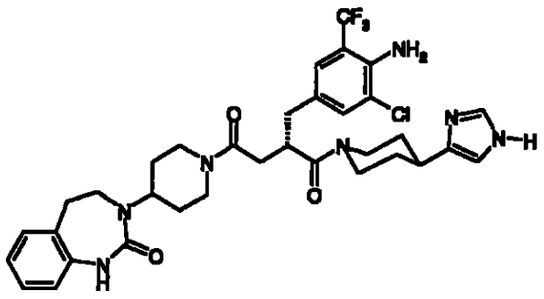
Ausbeute: 88 mg (42% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.6 min (Methode A)

Beispiel 10.73

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-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



Zu einer Lösung von 650 mg (1.18 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 20 mL DMF wurden 400 mg (1.25 mmol) TBTU und 0.65 mL (3.73 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und diese 30 min bei RT gerührt. Anschliessend wurden 340 mg (1.52 mmol) 4-(1*H*-Imidazol-4-yl)-piperidin (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte mit 30 mL 15% K_2CO_3-Lösung, extrahierte zweimal mit jeweils 15 mL DCM und trocknete die organische Phase mit $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand

chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 20:75:5) gereinigt.

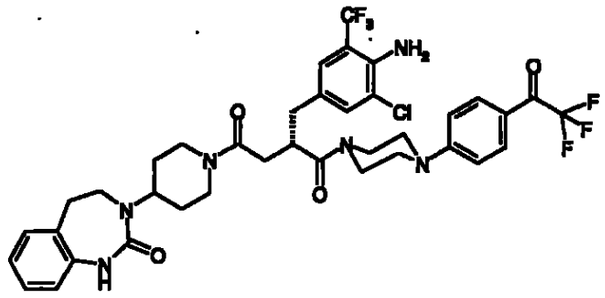
Ausbeute: 460 mg (57% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 686/688 (Cl)

R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 10.74

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butan-1,4-dion



10.74a 4-(4-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer Suspension von 10.0 g (36 mmol) 4-(4-Brom-phenyl)-piperazin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 15 mL (108 mmol) Triethylamin in 150 mL THF wurden portionenweise Boc-Anhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegossen, der Niederschlag mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 12.0 g (98% der Theorie)

R_f = 0.6 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

10.74b 4-[4-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 2.06 mL

(3.3 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan) in 40 mL trockenem THF eine Lösung von 1.02 g (3.0 mmol) 4-(4-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 20 mL THF langsam zugetropft und diese 15 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann erfolgte langsam die tropfenweise Zugabe einer Lösung von 0.43 mL (3.0 mmol) N,N-Diethyl-2,2,2-trifluoracetamid in 10 mL THF. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei -78°C gehalten, dann das Reaktionsgemisch auf 100 mL Wasser gegossen, zweimal mit jeweils 50 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 abgesaugt, i.vac. eingeengt und chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 267 mg (25% der Theorie)

EI: $(M)^+ = 358$

R_f = 0.37 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

10.74c 2,2,2-Trifluor-1-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-ethanon

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 267 mg (0.75 mmol) 4-[4-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 30 mL DCM wurden 2.0 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h nachgerührt, wobei sich dieses auf RT erwärmte. Man engte i.vac. ein; das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 259$

10.74d (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion

Zu einer Lösung von 234 mg (0.42 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 136 mg (0.42 mmol) TBTU, 57 mg (0.42 mmol) HOBt und 0.14 mL (1.0 mmol) Triethylamin in 20 mL THF und 2 mL DMF wurde das in 10.74c erhaltene Rohprodukt gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 abgesaugt, das Filtrat i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH 95:5) gereinigt.

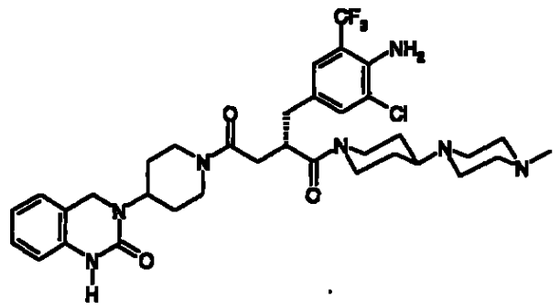
Ausbeute: 246 mg (73% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 793/795 (Cl)

R_f = 0.27 (Kieselgel, EtOAc)

Beispiel 10.75

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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



10.75a (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Eine Lösung von 3.0 g (8.83 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 3.05 g (9.5 mmol) TBTU, 1.28 g (9.47 mmol) HOBt in 1.7 mL (9.76 mmol) Ethyldiisopropylamin und 100 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 2.2 g (9.51 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen, mit 10% Zitronensäure-Lösung und mit 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde durch Filtration über Aktivkohle entfernt; nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 4.8 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 553/555 (Cl)

R_f = 0.71 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.75b (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 4.8 g (8.66 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure-methylester in 28 mL THF wurden eine Lösung von 558 mg (13.02 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 12 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte mit 100 mL Wasser, säuerte mit 1 M HCl an und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst, mit 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert und die wässrige Phase erneut mit 1 M HCl angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute:	4.2 g (90% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 539/541 (Cl)
R_f =	0.09 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

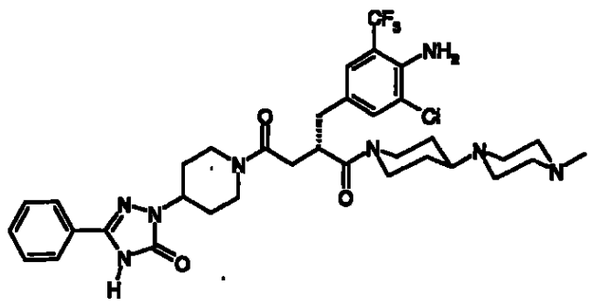
10.75c (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.93 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 180 mg (0.98 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde dieses zuerst chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 70:27:3) und dann noch via HPLC gereinigt.

Ausbeute:	120 mg (18% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)
R_f =	0.43 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Retentionszeit (HPLC):	5.6 min (Methode A)

Beispiel 10.76

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



10.76a (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethyl-ester

Analog zu 10.75a wurde aus 3.0 g (8.31 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 3.55 g (9.45 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.5 g (50% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 566/568 (Cl)

R_f = 0.67 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.76b (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog zu 10.75b wurde aus 2.5 g (4.42 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.5 g (50% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 552/554 (Cl)

R_f = 0.14 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.76c (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

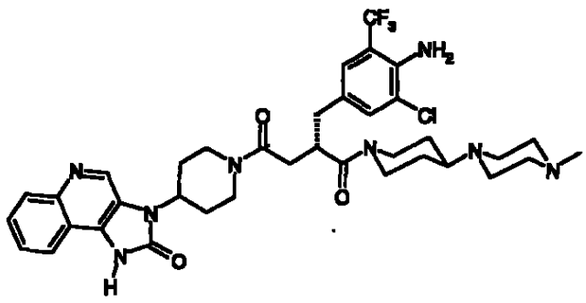
Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.91 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 180 mg (0.98 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-

piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde dieses chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 70:27:3) gereinigt.

Ausbeute:	350 mg (54% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 717/719 (Cl)
R_f =	0.44 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Retentionszeit (HPLC):	5.6 min (Methode A)

Beispiel 10.77

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



10.77a (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Analog zu 10.75a wurde aus 3.0 g (8.31 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 2.55 g (9.40 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute:	5.2 g (100% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 590/592 (Cl)
R_f =	0.66 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.77b (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-

dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog zu 10.75b wurde aus 5.2 g (8.81 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute:	2.75 g (54% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 576/578 (Cl)
R_f =	0.09 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

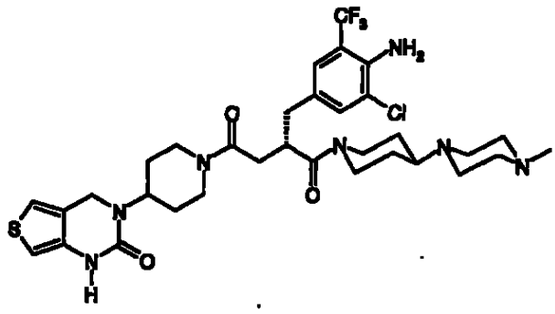
10.77c (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.87 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 170 mg (0.93 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde der Rückstand mit Diisopropylether versetzt und im Ultraschallbad behandelt, das Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute:	520 mg (81% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 741/743 (Cl)
R_f =	0.40 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Retentionszeit (HPLC):	4.5 min (Methode A)

Beispiel 10.78

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



10.78a (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure-methylester

Analog zu 10.75a wurde aus 3.0 g (8.31 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 3.34 g (9.51 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.2 g (45% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 559/561 (Cl)

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

10.78b (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog zu 10.75b wurde aus 2.2 g (3.94 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester das gewünschte Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.10 g (51% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 545/547 (Cl)

R_f = 0.24 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.78c (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

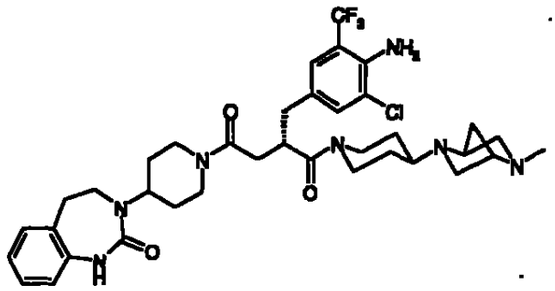
Analog zu 10.75a wurde aus 500 mg (0.92 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 180 mg (0.98 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-

piperazin das Rohprodukt erhalten. Nach der beschriebenen Aufarbeitung wurde dieses chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 70:27:3) gereinigt.

Ausbeute:	100 mg (81% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 710/712 (Cl)
R_f =	0.43 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Retentionszeit (HPLC):	5.5 min (Methode A)

Beispiel 10.79

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-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

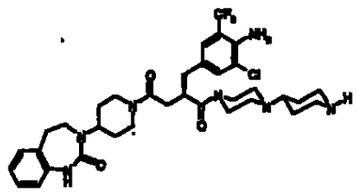
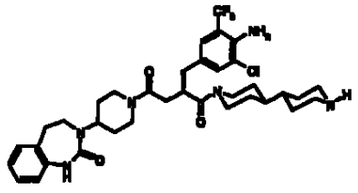


Hergestellt analog Beispiel 10.26 aus 100 mg (0.18 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 39.1 mg (0.2 mmol) 2-Methyl-5-piperidin-4-yl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan unter Verwendung von Triethylamin als Base.

Ausbeute:	83 mg (63% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 730/732 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	5.6 min (Methode A)

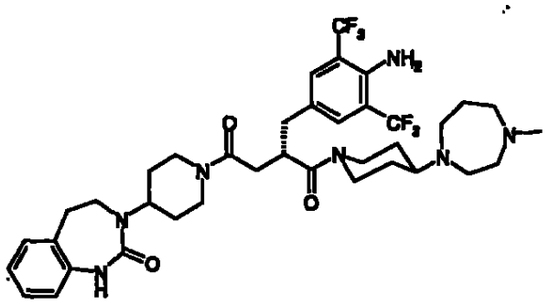
Analog den beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel	Struktur

10.80	
10.81	

Beispiel 11

(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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



11a 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd

Eine Lösung von 5 g (19.67 mmol) 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzonitril in 30 mL Ameisensäure wurde in 10 gleichen Portionen in Druckgefäßen 20 h bei 110°C geschüttelt. Die einzelnen Portionen wurden vereinigt, filtriert, mit Ameisensäure nach gewaschen und i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.8 g (75% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 256

11b 2-[1-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-

methylester

Zu einer Lösung von 4.2 g (16.33 mmol) 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd in 80 mL THF wurden 12.79 g (32.6 mmol) 2-(Triphenyl-λ^5-phosphanyliden)-bernsteinsäure-1-methylester gegeben und das Reaktionsgemisch 120 h auf 40°C erwärmt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und EtOAc, trennte die organische Phase ab, wusch diese mit Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 80 mL 5% K_2CO_3-Lösung. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit konz. HCl angesäuert, der ölige Niederschlag zweimal mit jeweils 100 mL EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 5.9 g (97% der Theorie)

EI: $(M)^+ = 371$

11c (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Hergestellt analog Beispiel 9g aus 5.9 g 2-[1-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester.

Ausbeute: 5.9 g (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 374$

11d (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 9h aus 4.40 g (11.79 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester und 2.89 g (11.78 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on.

Ausbeute: 6.75 g (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 601$

R_f = 0.13 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

11e (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 6.7 g (11.16 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 50 mL THF wurden bei RT eine Lösung von 0.72 g (16.75 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 30 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch

5 h bei RT gerührt. Das THF wurde i.vac. abgezogen, die wässrige Lösung auf 10°C abgekühlt und mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt, wobei das Produkt ausfiel. Dieses wurde abgesaugt und bei 65°C getrocknet. Die getrocknete Substanz wurde mit 300 mL Diisopropylether versetzt, über Nacht ausgerührt, abgesaugt, mit Diisopropylether nach gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5.6 g (86% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 587$

11f (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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

Zu einer Lösung von 400 mg (0.68 mmol) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 241 mg (0.75 mmol) TBTU und 0.25 mL (1.8 mmol) Triethylamin in 5 mL DMF wurden 197 mg (1.0 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf 150 mL 15% K_2CO_3-Lösung gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach MeOH/NH_3 95:5) gereinigt.

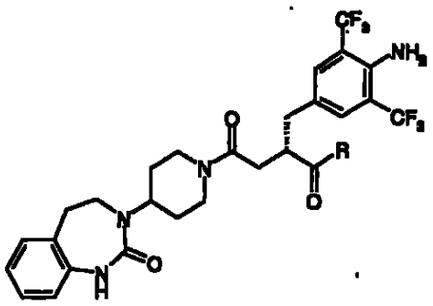
Ausbeute: 400 mg (77% der Theorie)

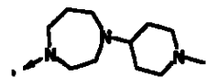
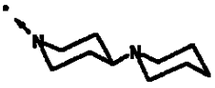
ESI-MS: $(M+H)^+ = 767$

R_f = 0.2 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 85:15:1.5)

Retentionszeit (HPLC): 5.6 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 400 mg (Beispiel 11.7: 387 mg) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

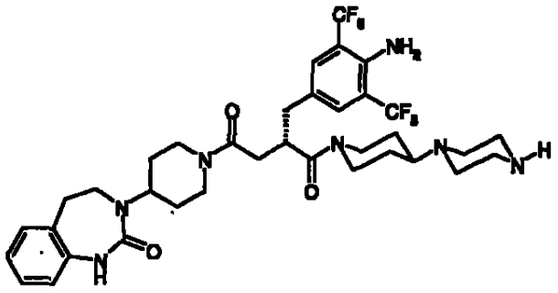


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
11.1		52	766 $[M+H]^+$	5.7 min (A)
11.2		64	752 $[M+H]^+$	5.6 min (A)
11.3		21	764 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
11.4		74	752 $[M+H]^+$	6.0 min (A)
11.5		55	751 $[M+H]^+$	6.8 min (A)
11.6		62	737 $[M+H]^+$	6.7 min (A)
11.7		100	872 $[M+H]^+$	

Beispiel 11.7 wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 11.8

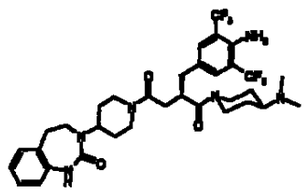
(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion

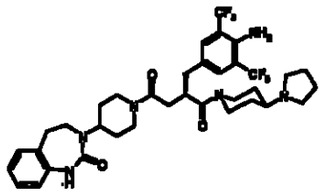
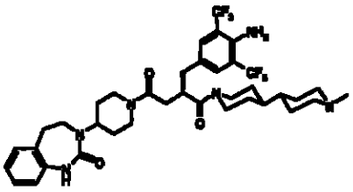
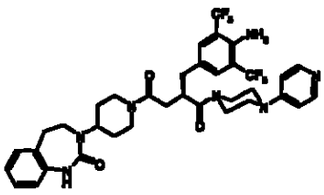
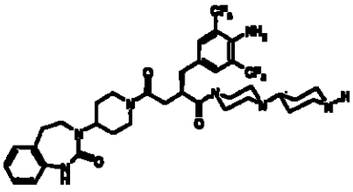
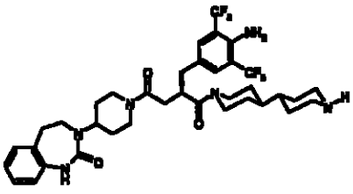


Eine Lösung von 560 mg (0.64 mmol) 4-(1-[(*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Rohprodukt aus Beispiel 11.7) in 50 mL MeOH wurde mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und das Reaktionsgemisch bei 3 h bei RT und 3 bar H_2 hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, die Lösung i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 10:85:5) gereinigt.

Ausbeute:	230 mg (49% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 738$
R_f =	0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 50:50:5)

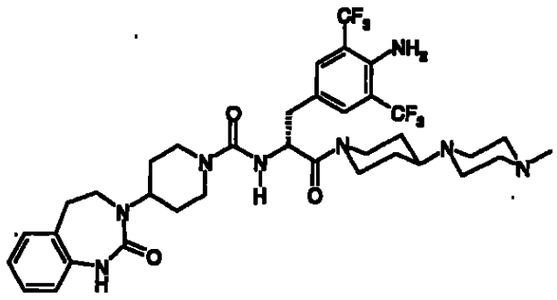
Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
11.9	

Beispiel	Struktur
11.10	
11.11	
11.12	
11.13	
11.14	

Beispiel 12

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



12a (4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-methanol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 7.2 g (28.0 mmol) 4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd (Beispiel 11a) in 100 mL MeOH 1.06 g (28 mmol) $NaBH_4$ portionenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M HCl angesäuert, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 150 mL Wasser und 150 mL EtOAc versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.1 g (70% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 258

R_f = 0.15 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

12b 4-Chlormethyl-2,6-bis-trifluormethyl-phenylamin

Zu einer Lösung von 5.1 g (19.68 mmol) (4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-methanol in 80 mL DCM wurden bei RT 4.35 mL (60 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis und eiskalte $NaHCO_3$-Lösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5.4 g (99% der Theorie)

R_f = 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

12c 2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäurediethyl ester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von Natriumethanolat (hergestellt durch Reaktion von 0.46 g (20.0 mmol) Natrium mit EtOH) in 50 mL

trockenem EtOH 4.34 g (20.0 mmol) 2-Acetylamino-malonsäurediethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 15 min bei RT gerührt. Anschliessend wurde eine Lösung von 5.4 g (19.45 mmol) 4-Chlormethyl-2,6-bis-trifluormethyl-phenylamin in 100 mL 1,4-Dioxan innerhalb von 5 min zugetropft, die Reaktionslösung weitere 4 h bei RT gerührt, mit 1 L Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser nach gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute:	5.2 g (57% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 459$
R_f =	0.65 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

12d *2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-mono-ethylester*

Zu einer Lösung von 5.1 g (11.13 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäurediethylester in 80 mL trockenem EtOH wurden 2.0 mL 6 M NaOH-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 150 mL Wasser auf, säuerte mit 1 M HCl an, extrahierte die wässrige Phase mit 150 mL EtOAc und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	4.3 g (90% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 431$
R_f =	0.1 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

12e 2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethyl ester

Eine Lösung von 4.3 g (10.0 mmol) 2-Acetylamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-malonsäure-mono-ethylester in 200 mL Isopropanol und 80 mL Toluol wurden 15 h auf 100°C erhitzt. Man engt i.vac. ein und setzte den Rückstand ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute:	3.8 g (98% der Theorie)
R_f =	0.60 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

12f (*R*)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-ethylester

Zu einer 37 °C warmen Lösung von 3.65 g (20.5 mmol) Na_2HPO_4 Dihydrat in 130 mL Wasser wurde 4 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von NaH_2PO_4 Dihydrat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37 °C unter Rühren eine Lösung von 3.8 g (9.84 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester in 40 mL Aceton zugetropft. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4-7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 4 h bei 37 °C nachgerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit 300 mL DCM, 300 mL 15% K_2CO_3-Lösung und 200 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 7% K_2CO_3-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt (2.2 g) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

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

R_f = 0.60 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

12g (*R*)-2-Amino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Lösung von 2.2 g des obigen Rohproduktes wurde in 4 M HCl 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 50 mL EtOH und 50 mL ethanolischer HCl (11.5 M) auf und rührte das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. Man engte erneut i.vac. ein, versetzte mit 50 mL 15% K_2CO_3-Lösung, extrahierte mit 200 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab und engte diese i.vac. ein. Das Rohprodukt (1.8 g) wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: $(M+H)^+$ 345

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

12h (*R*)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Zu einer auf -5°C gekühlten Lösung von 1.8 g des obigen Rohproduktes in 50 mL THF wurden 0.94 g (5.7 mmol) CDT zugegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei dieser Temperatur und nach Entfernen des Eisbades weitere 30 min nachgerührt. Dann erfolgte die Zugabe einer Lösung von 1.28 g (5.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on in 50 mL DMF. Die Reaktionslösung wurde

2 h auf 80°C erhitzt, nach dem Abkühlen i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 150 mL EtOAc und 150 mL 10% Zitronensäure-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit 150 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt (3.7 g) ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: $(M+H)^+$ 616

R_f = 0.25 (Kieselgel, EtOAc)

12l (*R*)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Zu einer Lösung von 3.7 g des obigen Rohproduktes in 50 mL THF wurde eine Lösung von 0.4 g (9.5 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 50 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Man zog i.vac. das THF ab, versetzte mit 100 mL Wasser und säuerte mit 1 M HCl an. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 50 mL Wasser gewaschen und bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 2.6 g (90% der Theorie bezogen auf 12f)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 586

Retentionszeit (HPLC): 7.1 min (Methode A)

12k 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

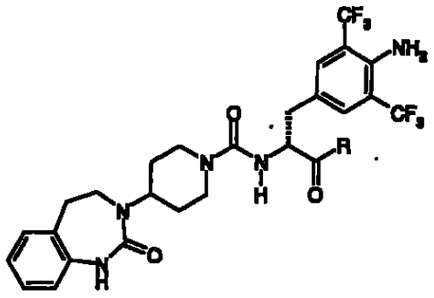
Zu einer Lösung von 500 mg (0.85 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure, 289 mg (0.9 mmol) TBTU und 0.28 mL (2.0 mmol) Triethylamin in 50 mL THF wurden 155 mg (0.85 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL EtOAc und 100 mL 10% Zitronensäure-Lösung auf, separierte die organische Phase und zog das Lösungsmittel i.vac. ab. Anschliessend wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH_3 10:85:5) gereinigt.

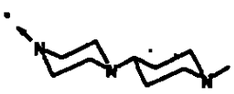
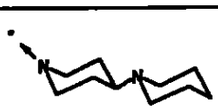
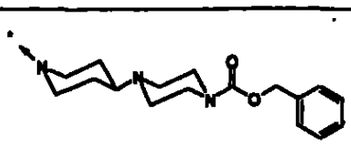
Ausbeute: 570 mg (89% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 753

R_f = 0.5 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 85:15:1.5)

Analog wurden folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



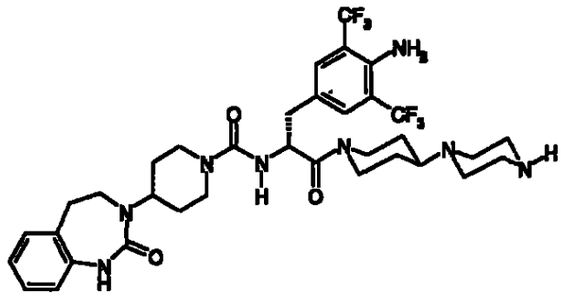
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f-Wert auf Kieselgel (Fliessmittel)
12.1		89	753 $[M+H]^+$	0.4 (DCM/MeOH/NH_3 85:15:1.5)
12.2		64	738 $[M+H]^+$	0.5 (DCM/MeOH/NH_3 85:15:1.5)
12.3		80	873 $[M+H]^+$	

Beispiel 12.3 wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 12.4

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

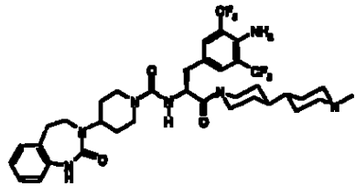
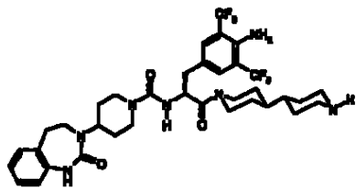
amid

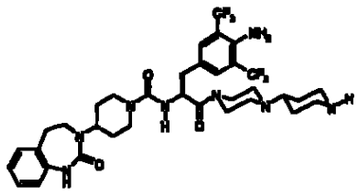
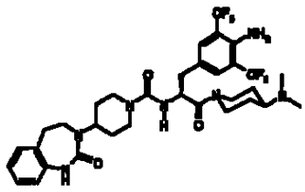
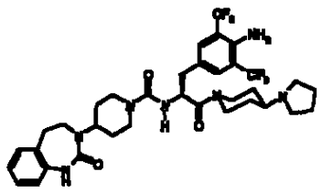
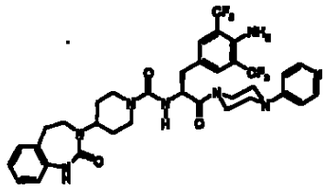


Hergestellt analog Beispiel 11.8 aus 450 mg (0.52 mmol) 4-[1-((*R*)-3-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carbonsäure-benzylester (Rohprodukt aus Beispiel 12.3).

Ausbeute:	200 mg (53% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 739$
R_f =	0.3 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 50:50:5)

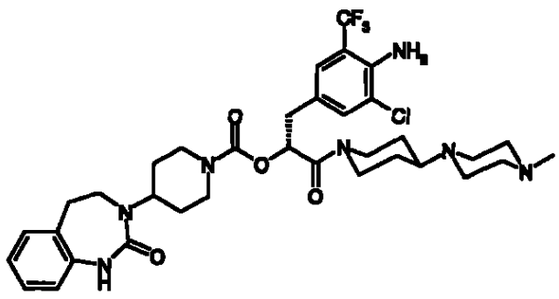
Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel	Struktur
12.5	
12.6	

Beispiel	Struktur
12.7	
12.8	
12.9	
12.10	

Beispiel 13

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



13a (*S*)-3-[(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 5.1 mL (5.1 mmol, 1 M in THF) Natrium-bis-trimethylsilylamid in 4 mL THF eine auf -60°C gekühlte Lösung von 1.33 g (4.1 mmol) (*S*)-4-Benzyl-3-(2-benzyloxy-acetyl)-oxazolidin-2-on in 15 mL THF innerhalb von 10 min zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wurde auf -70°C gekühlt und eine Lösung von 2.0 g (8.2 mmol) 2-Chlor-4-chlormethyl-6-trifluormethyl-phenylamin (Beispiel 2a) in 15 mL THF langsam zugetropft. Man hielt die Reaktionslösung 1 h bei -70°C und liess dann innerhalb von 2 h auf RT erwärmen. Man versetzte mit 50 mL gesättigter NH_4Cl-Lösung, extrahierte mit 50 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Phase nochmals mit 50 mL EtOAc, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL gesättigter NaCl- und 1 M $KHSO_4$-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute:	2.1 g (96% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 533/535
R_f =	0.15 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

13b (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionsäure

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.1 g (3.94 mmol) (*S*)-3-[(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionyl]-4-benzyl-oxazolidin-2-on in 50 mL THF wurden eine Lösung von 0.34 g (8.0 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat und 1.38 mL (16 mmol, 35% in Wasser) H_2O_2 in 25 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 0°C gerührt. Man versetzte mit 5 mL gesättigter Na_2SO_3-Lösung und 5 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung, rührte 30 min nach und entfernte dann i.vac. das THF. Der wässrige Rückstand wurde zweimal mit jeweils 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

13c (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-1-[4-(4-methyl-

piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

Zu einer Lösung von 1.5 g (4.01 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionsäure in 50 mL THF wurden 1.35 g (4.20 mmol) TBTU, 0.70 mL (5.0 mmol) Triethylamin und 0.75 g (4.01 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 200 mL EtOAc und 200 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 mL 5% Zitronensäurelösung extrahiert. Der Zitronensäureextrakt wurde mit K_2CO_3 alkalisch gestellt und zweimal mit jeweils 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden i.vac. eingeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.75 g (81% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 539/541$ (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

13d (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

Zu einer Suspension von 450 mg (0.84 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on und 380 mg (2.5 mmol) NaI in 30 mL Acetonitril wurden 0.32 mL (2.5 mmol) Chlor-trimethyl-silan zugegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei 80°C gerührt. Man versetzte mit 30 mL EtOH und 20 mL Isopropanol, rührte 30 min bei RT, fügte 15 mL NH_3-Lösung zu und rührte weitere 30 min. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 100 mL 15% K_2CO_3-Lösung, extrahierte mit 100 mL EtOAc, trennte die organische Phase ab, wusch diese mit 3% Na_2SO_3-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 300 mg (80% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 3.7 min (Methode A)

13e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl chlorid

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)

13f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

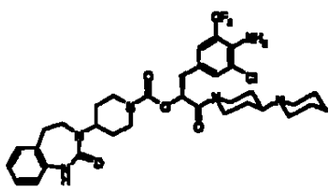
Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 300 mg (0.67 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on in 30 mL THF 31 mg (0.7 mmol) NaH (55% in Mineralöl) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden portionenweise 246 mg (0.8 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid zugegeben und die Reaktionslösung nach Entfernen des Kältebades 3 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 4 mL Acetonitril und reinigte mittels HPLC-MS.

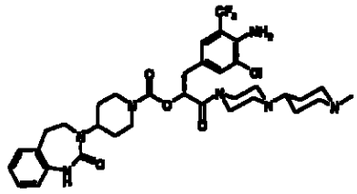
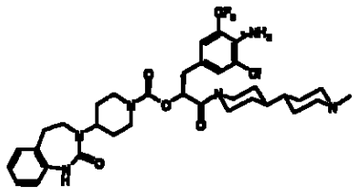
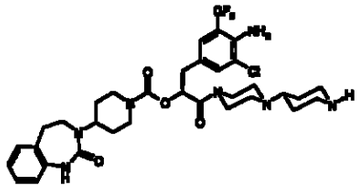
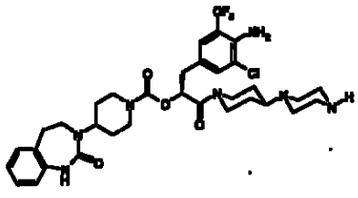
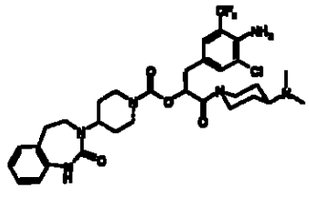
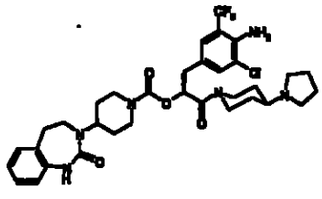
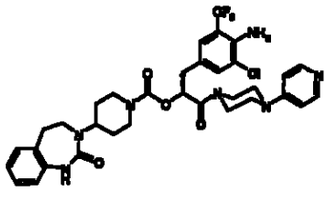
Ausbeute: 88 mg (15% der Theorie)

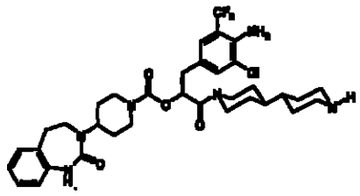
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 720/722 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

Analog Beispiel 13c, 13d und 13f können folgende Verbindungen aus (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-benzyloxy-propionsäure und den jeweiligen Aminen hergestellt werden:

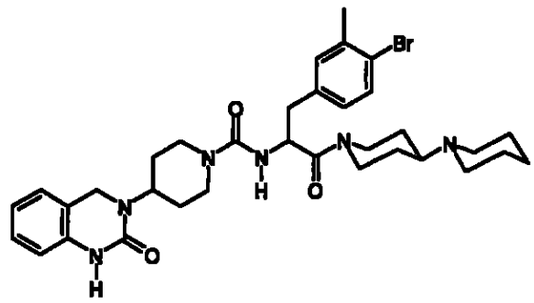
Beispiel	Struktur
13.1	

Beispiel	Struktur
13.2	
13.3	
13.4	
13.5	
13.6	
13.7	
13.8	

Beispiel	Struktur
13.9	

Beispiel 14

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



14a 2-Amino-3-(4-brom-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid

Die Mischung aus 31.4 g (115 mmol) N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester, 28.5 g (108 mmol) (4-Brom-3-methylphenyl)-methylbromid, 3.55 g (11.0 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 116 g (550 mmol) K_2CO_3 und 400 mL Acetonitril wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, die Mutterlauge im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 500 mL *tert*-Butylmethylether aufgenommen und nach Zugabe von 200 mL 10% HCl über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit je 50 mL *tert* -Butylmethylether gewaschen, dann unter äußerer Kühlung mit Eis mit 10% Na_2CO_3-Lösung neutralisiert und mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und im Vakuum eingeengt. Der verbliebene ölige Rückstand wurde in 50 mL wasserfreiem EtOH gelöst, mit etherischer HCl-Lösung versetzt und dann mit *tert*-Butylmethylether auf ein

Gesamtvolumen von 500 mL verdünnt. Nach 20 minütigem Rühren fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus, der abgenutscht und an der Luft getrocknet wurde.

Ausbeute: 17.6 g (47% der Theorie)

R_f = 0.45 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

14b 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Zu einer eisgekühlten Suspension von 6.45 g (20.0 mmol) 2-Amino-3-(4-brom-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid in 50 mL DMF gab man 3.28 g (20.0 mmol) CDT und 2.77 mL (20.0 mmol) Triethylamin. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1 h bei 0 °C und 1 Stunde bei RT gerührt, dann mit der Suspension von 4.63 g (20.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on in 50 mL DMF versetzt. Das Gemisch wurde 1.5 h auf 80 °C erhitzt und dann in 500 mL Wasser eingerührt. Der nach einiger Zeit fest gewordene Niederschlag wurde mit Hilfe eines Ultra-Turrax-Rührers zerkleinert, gründlich mit Wasser gewaschen, abgenutscht und im Umlufttrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 11.9 g (97% der Theorie; enthält 1.0 eq. DMF)

R_f = 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

14c 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Zu der Lösung von 10.9 g (20 mmol) 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester in 60 mL EtOH wurden 60 mL 1 M NaOH gegeben und die Mischung anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 mL Wasser verdünnt und mit 20% Zitronensäure-Lösung sauer gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 9.6 g (93% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 513/515 (Br)

R_f = 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

14d 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

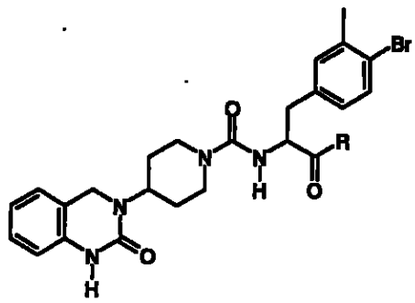
Analog Beispiel 2f wurden aus 515 mg (1.00 mmol) 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 177 mg (1.00 mmol) [1,4']Bipiperidinyl das Produkt erhalten.

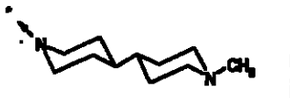
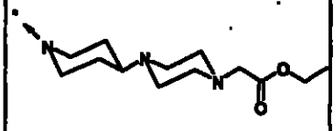
Ausbeute: 320 mg (48% der Theorie)

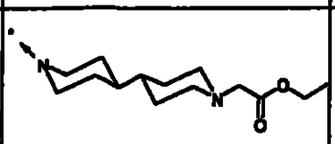
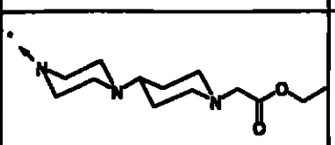
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 665/667 (Br)

R_f = 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

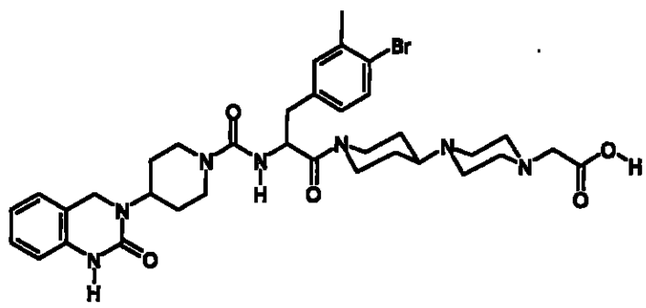


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
14.1		52	679/681 $[M+H]^+$	0.28 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
14.2		50		0.24 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
14.3		25	680/682 $[M+H]^+$	0.19 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
14.4		25	774/776 $[M+Na]^+$	0.45 (DCM/MeOH 9:1)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
14.5		40	751/753 $[M+H]^+$	0.48 (DCM/MeOH 9:1)
14.6		28	774/776 $[M+Na]^+$	0.39 (DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 15

{4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure

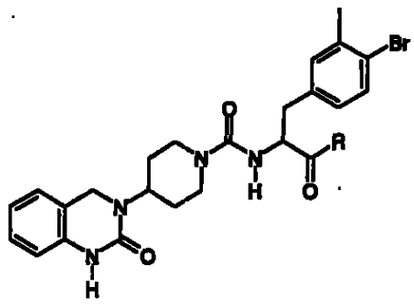


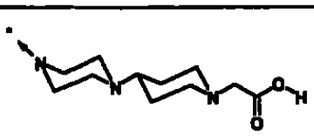
Zu einer Lösung von 80 mg (0.11 mmol) {4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester (Beispiel 14.4) in 4 mL THF wurden 1.0 mL (1.00 mmol) 1 M NaOH gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Zu dem Rückstand wird 1 mL 1 M HCl gegeben und erneut zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in EtOH aufgenommen und nach Filtration wurde die Mutterlauge i.vac. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben und nach Filtration an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 80 mg (100% der Theorie)

Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

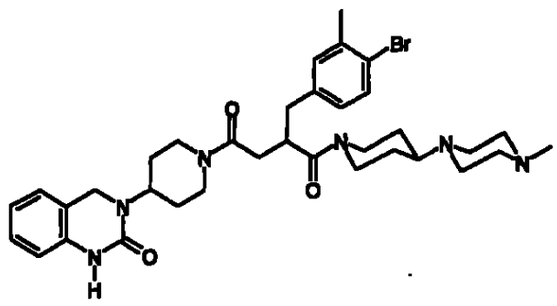
Analog wurden folgende Verbindungen aus den jeweiligen Ethylestern (Beispiele 14.5 und 14.6) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel) oder Retentionszeit HPLC
15.1		59	745/747 $[M+Na]^+$	0.12 (DCM/MeOH 9:1)
15.2		81	722/724 $[M-H]^-$	5.5 min (A)

Beispiel 16

2-(4-Brom-3-methyl-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



16a 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester

Analog Beispiel 2b wurde aus 11.4 g (41.7 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester und 11.0 g (41.7 mmol) 1-Brom-4-brommethyl-2-methyl-benzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 21.3 g (100% der Theorie)

R_f = 0.64 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

16b 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester

Analog Beispiel 2c wurde aus 21.3 g (41.7 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 7.8 g (47% der Theorie)

R_f = 0.26 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

16c 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 7.80 g (19.4 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 4.50 g (19.4 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 8.30 g (70% der Theorie)

El-MS: $(M)^+$ = 613/615 (Br)

R_f = 0.80 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

16d 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 8.30 g (13.5 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-2-[2-

oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäure-diethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 5.10 g (74% der Theorie)

El-MS: $(M)^+$ = 513/515 (Br)

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

16e 2-(4-Brom-3-methyl-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

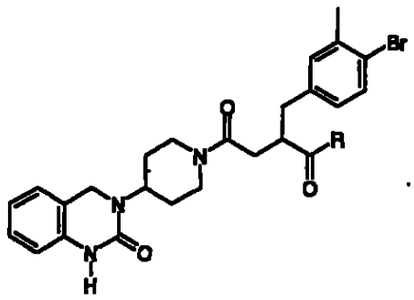
Analog Beispiel 2f wurde aus 0.51 g (1.00 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 0.18 g (1.00 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

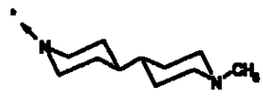
Ausbeute: 250 mg (37% der Theorie)

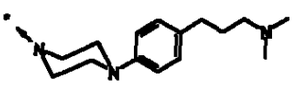
El-MS: $(M)^+$ = 678/680 (Br)

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

Analog wurden folgende Verbindungen aus 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

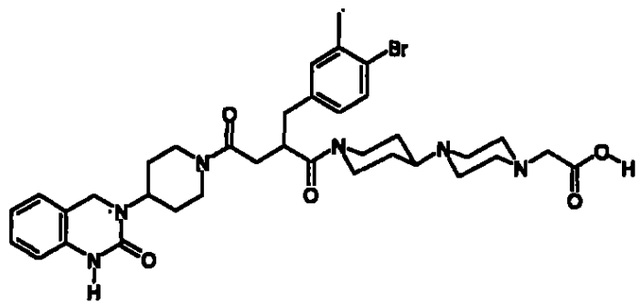


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
16.1		44	677/679 $[M]^+$	0.50 (DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
16.2		46	663/665 $[M]^+$	0.52 (DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
16.3		27	742/744 $[M]^+$	0.56 (DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 16.4

[4-(1-{2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure



Diese Synthese wurde vom Synthese-Roboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

AGV 1: 102 mg (0.20 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 3 mL THF;

AGV 2: 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethyl-ester in 2 mL THF;

AGV 3: 64 mg (0.20 mmol) TBTU in 2 mL DMF;

AGV 4: 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin;

AGV 5: 1.00 mL 4 M NaOH;

AGV 6: 1.00 mL 4 M HCl;

AGV 7: 6 mL THF.

Die AGV's 1 bis 4 wurden entsprechend positioniert, dann vom Roboter zusammenpipettiert und 8 h bei RT geschüttelt. Die Reaktionsgemische wurden eingedampft, mit je 7 mL EtOAc versetzt, die entstandenen Lösungen jeweils mit 10 mL 10% K_2CO_3-Lösung und mit 6 mL Wasser gewaschen und abermals vom Lösungsmittel befreit. Die Rückstände wurden jeweils in AGV 7 gelöst und nach Zugabe von AGV 5 bei RT 6 h gerührt. Die Reaktionsgemische wurden jeweils durch Zugabe von AGV 6 neutralisiert, danach eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in je 1.9 mL DMF gelöst und auf eine Mikrotiterplatte gegeben. Die Probe wurden mittels HPLC-MS-Anlage (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, das Produkt massengesteuert gesammelt. Das Endprodukt wurde gefriergetrocknet.

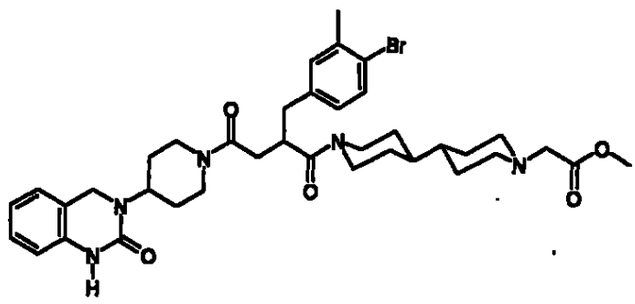
Ausbeute: 4 mg (3 % der Theorie).

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 721/723 (Br)

$(M+H)^+$ = 723/725 (Br)

Beispiel 16.5

(1'-[2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester



Diese Synthese wurde vom Synthese-Roboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

AGV 1: 206 mg (0.40 mmol) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-

dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure in 3 mL THF;

AGV 2: 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester in 4 mL THF;

AGV 3: 128 mg (0.40 mmol) TBTU in 4 mL DMF;

AGV 4: 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin;

Die AGV's 1 bis 4 wurden entsprechend positioniert, dann vom Roboter zusammenpipettiert und 8 h bei RT geschüttelt. Die Reaktionsgemische wurden eingedampft, mit je 7 mL EtOAc und 6 mL 10% K_2CO_3-Lösung versetzt, kräftig geschüttelt, die Wasserphase abgenommen und verworfen. Die organische Phase wurde eingedampft und in 6 mL MeOH gelöst. Ein Drittel dieser Lösung wurde entnommen auf eine Mikrotiterplatte gegeben. Die Probe wurden mittels HPLC-MS-Anlage (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, das Produkt massengesteuert gesammelt. Das Endprodukt wurde gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9 mg (9 % der Theorie).

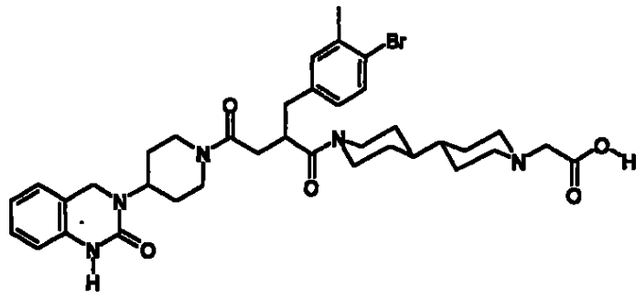
EI-MS: $(M)^+$ = 735/737 (Br)

R_f = 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Die restlichen 2/3 der MeOH-Lösung wurden eingedampft und das Rohprodukt (195 mg) in Beispiel 16.6 weiter umgesetzt.

Beispiel 16.6

(1'-[2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure



Diese Synthese wurde vom Synthese-Roboter Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Schweiz) durchgeführt.

Ansatz:

AGV 1: 195 mg (0.26 mmol) (1'-[2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester;

AGV 2: 5 mL MeOH

AGV 3: 1.00 mL 4 M NaOH;

AGV 4: 1.00 mL 4 M HCl;

AGV 1 wurde in AGV 2 gelöst und anschließend wurde AGV 3 zugegeben. Der Ansatz wurde 5 h bei 20°C geschüttelt und anschließend mit AGV 4 neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und in 2 mL DMF gelöst. Die Probe wurden mittels HPLC-MS-Anlage (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC and LC/MS) getrennt, das Produkt massengesteuert gesammelt. Das Endprodukt wurde gefriergetrocknet.

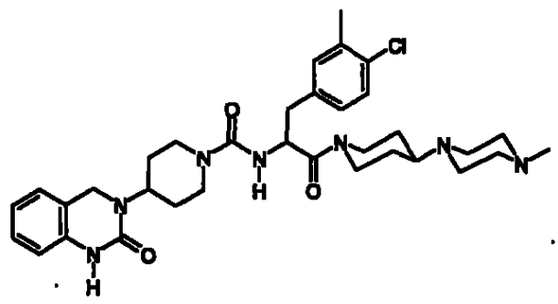
Ausbeute: 22 mg (11 % der Theorie).

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 722/724 (Br)

R_f = 0.22 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 17

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



17a 2-Amino-3-(4-chlor-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid

Analog Beispiel 14a wurde aus 31.4 g (115 mmol) *N*-(Diphenylmethylen)-glycinethylester und 25.2 g (115 mmol) 4-Brommethyl-1-chlor-2-methyl-benzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute:	20.4 g (64% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 241/243 (Cl)
R_f =	0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

17b 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Analog Beispiel 14b wurde aus 5.56 g (20.0 mmol) 2-Amino-3-(4-chlor-3-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid und 4.63 (20.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt erhalten.

Ausbeute:	9.50 g (95% der Theorie)
ESI-MS:	$(M-H)^-$ = 497/499 (Cl)

17c 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Analog Beispiel 14c wurde aus 9.50 g (19.0 mmol) 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure-ethylester das Proukt erhalten.

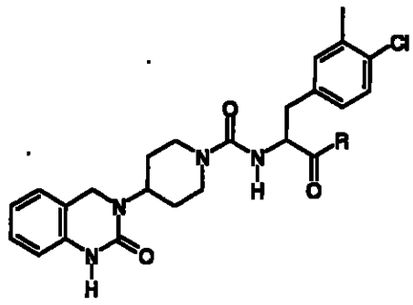
Ausbeute:	8.90 g (99 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M-H)^-$ = 469/471 (Cl)
R_f =	0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

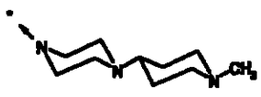
17d 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Analog Beispiel 2f wurde aus 706 mg (1.50 mmol) 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 275 g (1.50 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

Ausbeute:	250 mg (26% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 636/638 (Cl)
R_f =	0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

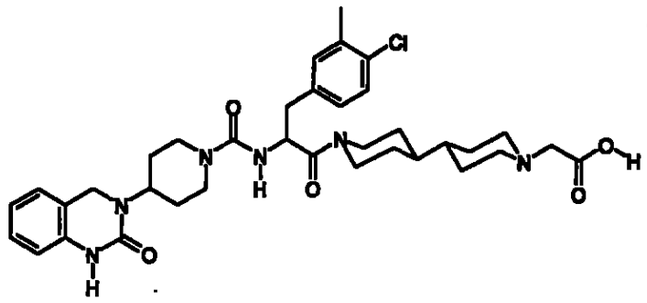


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
17.1		54	621/623 $[M+H]^+$	0.33 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
17.2		35	636/638 $[M+H]^+$	0.18 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
17.3		27	635/637 $[M+H]^+$	0.26 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
17.4		24	707/709 $[M+Na]^+$	0.49 (DCM/MeOH 9:1)
17.5		37	736/738 $[M+Na]^+$	0.39 (DCM/MeOH 9:1)
17.6		37	703/705 $[M+Na]^+$	0.36 (DCM/MeOH/NH_3

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
				9:1:0.1)
17.7		49	704/706 $[M+Na]^+$	0.40 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 18

[1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure



Analog Beispiel 15 wurde aus 220 mg (0.28 mmol) [1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester das Produkt hergestellt.

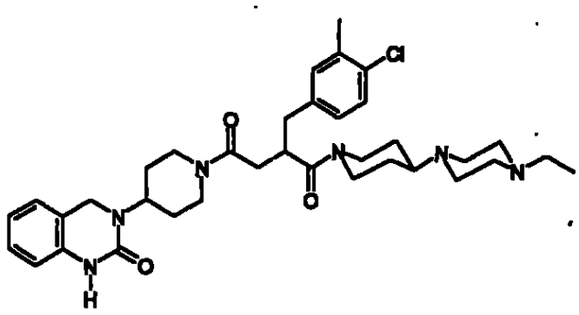
Ausbeute: 190 mg (99 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 679/681 (Cl)

R_f = 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 19

2-(4-Chlor-3-methyl-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



19a 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester

Analog Beispiel 2b wurde aus 19.5 g (71.0 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester und 15.5 g (71.0 mmol) 4-Brommethyl-1-chlor-2-methyl-benzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 25.7 g (88% der Theorie)

R_f = 0.74 (Kieselgel, DCM)

19b 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester

Analog Beispiel 2c wurde aus 21.3 g (41.7 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 22.2 g (100% der Theorie)

R_f = 0.18 (Kieselgel, DCM)

19c 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 8.00 g (22.4 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 5.18 g (22.4 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 9.20 g (72% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+$ = 569/570 (Cl)

R_f = 0.64 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

19d 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 9.20 g (16.2 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-[2-

oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäure-diethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 7.20 g (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 468/470 (Cl)

19e 2-(4-Chlor-3-methyl-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

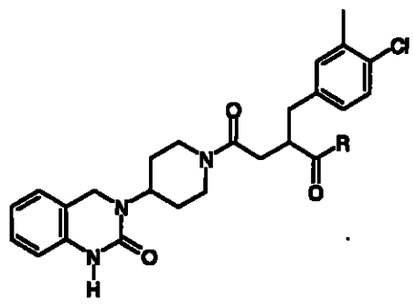
Analog Beispiel 2f wurde aus 470 mg (1.00 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 593 mg (1.10 mmol) 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin Tris-Trifluoracetat das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 280 mg (43% der Theorie)

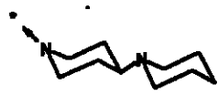
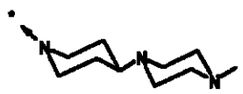
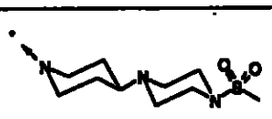
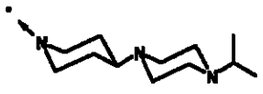
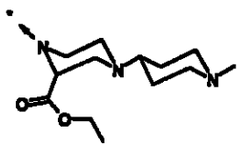
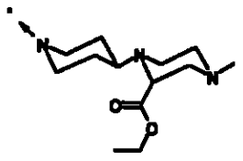
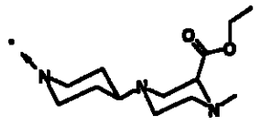
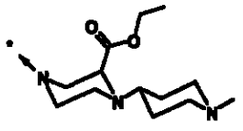
EI-MS: $(M)^+$ = 648/650 (Cl)

Rf = 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



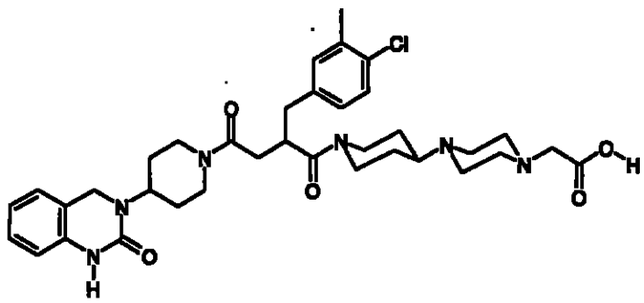
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
19.1		48	634/636 $[M]^+$	0.49 (DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
19.2		32	620/622 $[M+H]^+$	0.54 (DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
19.3		44	635/637 $[M+H]^+$	0.50 (DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
19.4		39	635/637 $[M+H]^+$	0.49 (DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
19.5		57	698/700 $[M]^+$	0.54 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
19.6		50	662/664 $[M]^+$	0.48 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
19.7		1	707/709 $[M+H]^+$	0.76 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.2)
19.8		30	707/709 $[M+H]^+$	0.77 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.2)
19.9		11	707/709 $[M+H]+$	0.56 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.2)
19.10		8	707/709 $[M+H]^+$	0.56 (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0.2)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
19.11		30	702/704 $[M+H]^+$	0.36 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
19.12		41	703/705 $[M+H]^+$	0.72 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.1)

Beispiel 19.13

[4-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure

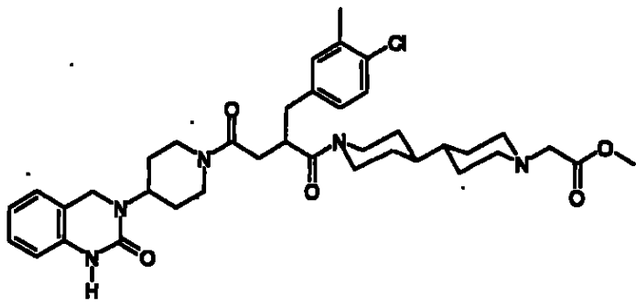


Analog Beispiel 16.4 wurde aus 94 mg (0.20 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 27 mg (19 % d. Theorie)
EI-MS: $(M)^+$ = 679/681 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 5.9 min (Methode A)

Beispiel 19.14

(1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

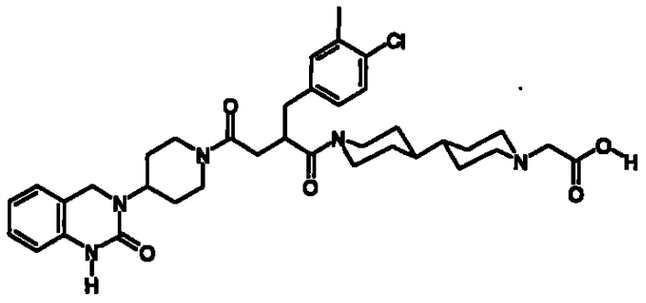


Analog Beispiel 16.5 wurde aus 188 mg (0.40 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute:	27 mg (30 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 692/694 (Cl)
R_f =	0.36 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 19.15

(1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

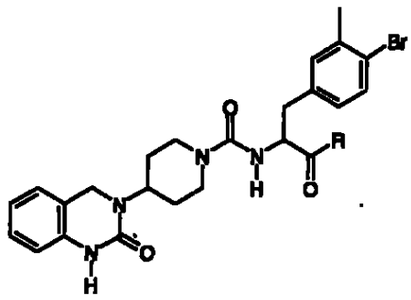


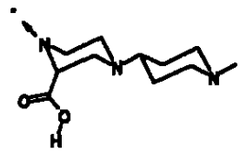
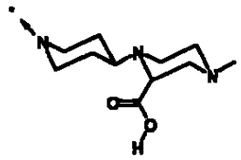
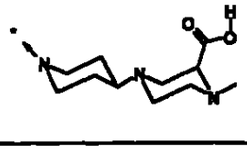
Analog Beispiel 16.6 wurde aus 184 mg (0.26 mmol) (1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute:	30 mg (16 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 678/680 (Cl)

R_f = 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

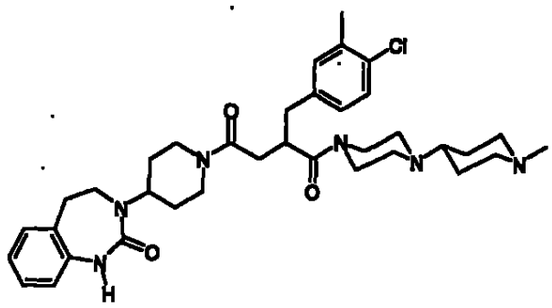
Analog Beispiel 15 wurden folgende Verbindungen aus den jeweiligen Ethylestern (Beispiele 19.7 bis 19.9) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
19.16		18	679/681 $[M+H]^+$	0.05 (EtOAc/MeOH/NH_3 6:4:0.4)
19.17		50	679/681 $[M+H]^+$	0.21 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.2)
19.18		48	679/681 $[M+H]^+$	0.14 (EtOAc/MeOH/NH_3 6:4:0.4)

Beispiel 20

2-(4-Chlor-3-methyl-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



20a 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 1.43 g (4.00 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 981 mg (4.00 mmol) 3-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 2.10 g (90% der Theorie)

R_f = 0.69 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

20b 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 2.10 g (3.60 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester das Produkt hergestellt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.20 g (69 % der Theorie)

20c 2-(4-Chlor-3-methyl-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

Analog Beispiel 2f wurde aus 800 mg (1.65 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 302 mg (1.65 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin das Produkt hergestellt.

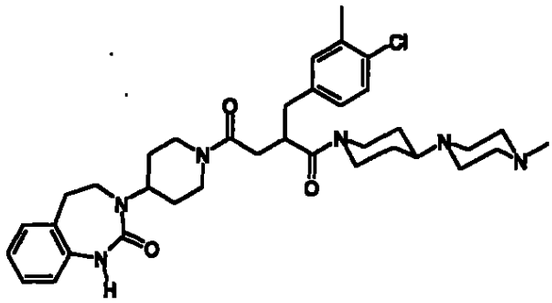
Ausbeute: 400 mg (37% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+$ = 648/650 (Cl)

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

Beispiel 20.1

2-(4-Chlor-3-methyl-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



Analog Beispiel 2f wurde aus 400 mg (0.83 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 152 mg (0.83 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

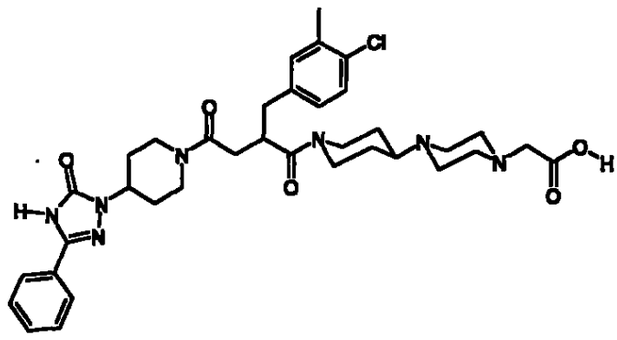
Ausbeute: 200 mg (37% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+$ = 648/650 (Cl)

R_f = 0.51 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 21

[4-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure



21a 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 5.00 g (14.0 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäureethylester und 3.42 g (14.0 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 5.50 g (67 % der Theorie)

R_f = 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

21b 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 5.50 g (9.43 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 2.60 g (62 % der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 481/483 (Cl)

21c [4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure

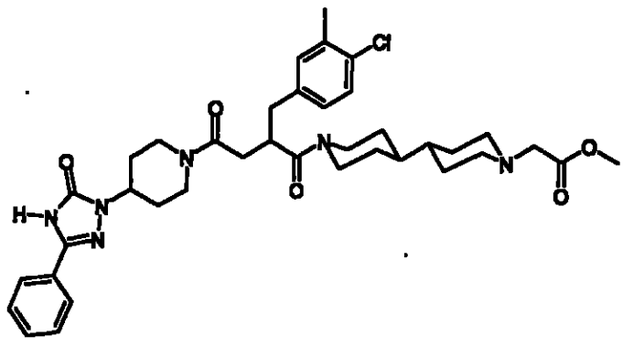
Analog Beispiel 16.4 wurde aus 96 mg (0.20 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 3 mg (2 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 692/694 (Cl)

Beispiel 21.1

(1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester



Analog Beispiel 16.5 wurde aus 193 mg (0.40 mmol) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

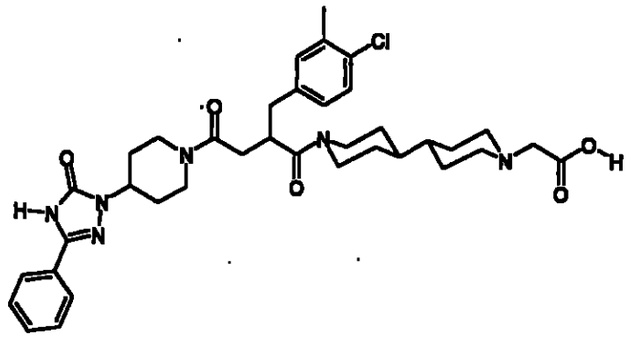
Ausbeute: 14 mg (15 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 705/707 (Cl)

R_f = 0.32 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 21.2

(1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure



Analog Beispiel 16.6 wurde aus 187 mg (0.26 mmol) (1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester das Produkt erhalten.

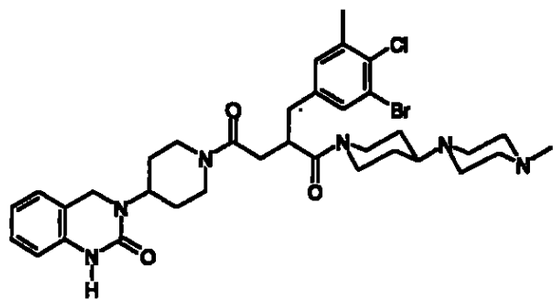
Ausbeute: 11 mg (6 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 691/693 (Cl)

R_f = 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 22

2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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



22a 1-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-ethanon

Zu 59.2 g (444 mmol) Aluminiumtrichlorid wurden 25.0 g (148 mmol) 1-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-ethanon zugetropft. Es kam zu einem Temperaturanstieg auf 70°C. Das Gemisch wurde 30 min bei 80°C gerührt und dann wurden bei dieser Temperatur 10.7 mL (170 mmol) Brom zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 80°C gerührt und dann auf Eis gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Eine Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol).

Ausbeute: 14.0 g (38% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+$ = 248/248/250 (Br, Cl)

R_f = 0.28 (Kieselgel, Toluol)

22b 3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzoesäure

Zu einer Lösung von 22.8 g (570 mmol) NaOH in 114 mL Wasser wurde bei 0°C 8.7 mL (171 mmol) Brom so zugetropft, dass die Temperatur 10°C nicht überstieg. 14.0 g (57.0 mmol) 1-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-ethanon in 57 mL 1,4-Dioxan

wurde bei 10°C zugetropft und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und das entstandene Bromoform abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit halbkonz. HCl sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt und dieser mit Wasser nach gewaschen.

Ausbeute:	11.0 g (78 % der Theorie)
EI-MS:	$(M)^+$ = 248/250/252 (Br, Cl)
Schmelzpunkt:	207-209°C

22c (3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 11.0 g (44 mmol) 3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzoesäure in 285 mL THF wurden bei RT 8.1 g (50 mmol) CDI gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 40°C gerührt. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von 5.38 g (142 mmol) $NaBH_4$ in 47.5 mL Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei RT gerührt, dann mit 300 mL Wasser verdünnt und mit halbkonz. HCl sauer gestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die organische Phase nacheinander mit Wasser und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute:	9.00 g (87% der Theorie)
ESI-MS:	$(M-H)^-$ = 233/235/237 (Br, Cl)
R_f =	0.62 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

22d 1-Brom-5-brommethyl-2-chlor-3-methyl-benzol

Zu einer Lösung von 9.00 g (38 mmol) (3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-methanol in 250 mL Diethylether wurde bei RT 5.2 mL (19 mmol) Phosphortribromid zugetropft und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte $NaHCO_3$-Lösung gegeben, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute:	10.7 g (94% der Theorie)
EI-MS:	$(M)^+$ = 296/298/300/302 (2Br, Cl)
R_f =	0.89 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

22e 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester

Analog Beispiel 2b wurde aus 9.86 g (36 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester und 10.7 g (36 mmol) 1-Brom-5-brommethyl-2-chlor-3-methyl-benzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 17.5 g (99% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 513/515/517 (Br, Cl)

R_f = 0.57 (Kieselgel, DCM)

22f 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-ethylester

Analog Beispiel 2c wurde aus 18.0 g (37 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-ethylester das Produkt hergestellt. Das Rohprodukt, das noch TFA enthielt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 433/435/437 (Br, Cl)

22g 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Analog Beispiel 2d wurde aus 18.2 g (42 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-1-ethylester und 9.60 g (42 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 15.0 g (56% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+$ = 647/649/651 (Br, Cl)

R_f = 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

22h 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Analog Beispiel 2e wurde aus 15.0 g (23 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 11.8 g (93% der Theorie)

R_f = 0.20 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/Essigsäure 8:2:0.1)

22i 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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

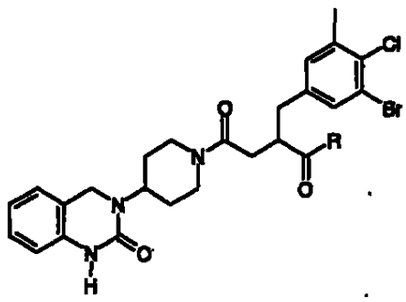
Analog Beispiel 2f wurde aus 1.09 g (2.00 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 367 mg (2.00 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

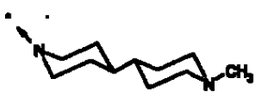
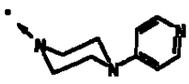
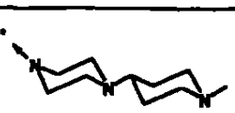
Ausbeute: 773 mg (54% der Theorie)

EI-MS: $(M)^+$ = 712/714/716 (Br, Cl)

R_f = 0.24 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

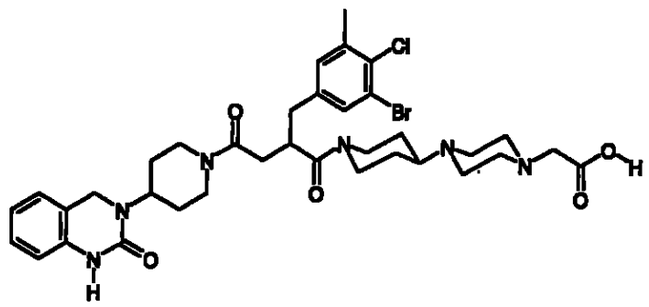
Analog wurden folgende Verbindungen aus 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
22.1		74	711/13/15 $[M]^+$	0.63 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.1)
22.2		56	692/94/96 $[M]^+$	0.26 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
22.3		13	713/15/17 $[M+H]^+$	0.43 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0.1)

Beispiel 22.4

[4-(1-{2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure

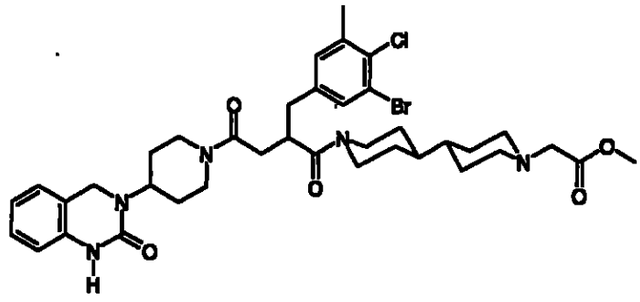


Analog Beispiel 16.4 wurde aus 109 mg (0.20 mmol) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute:	10 mg (6% der Theorie)
ESI-MS:	$(M-H)^-$ = 755/757/759 (Br, Cl)
R_f =	0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 22.5

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



Analog Beispiel 16.5 wurde aus 220 mg (0.40 mmol) 2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

und 102 mg (0.40 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten.

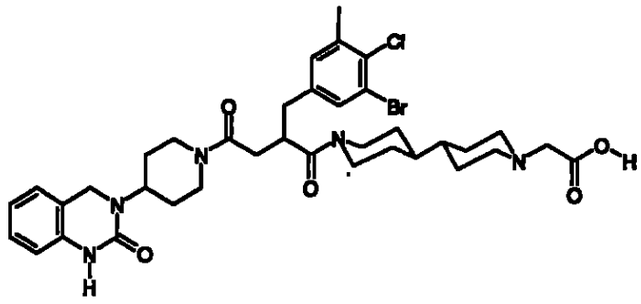
Ausbeute: 19 mg (18 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 770/772/774 (Br, Cl)

R_f = 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 22.6

(1'-[2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure



Analog Beispiel 16.6 wurde aus 204 mg (0.26 mmol) (1'-[2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester das Produkt erhalten.

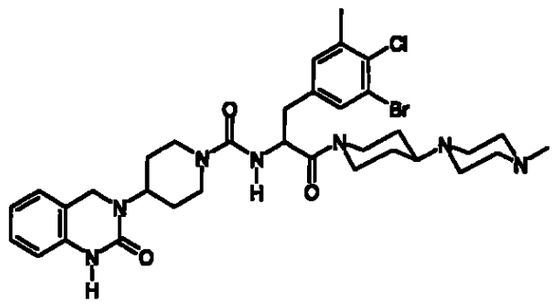
Ausbeute: 25 mg (12 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 756/758/760 (Br, Cl)

R_f = 0.23 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 23

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



23a 2-Amino-3-(3-brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid

Analog Beispiel 14a wurde aus 6.06 g (22.2 mmol) *N*-(Diphenylmethylen)-glycinethylester und 6.30 g (115 mmol) 1-Brom-5-brommethyl-2-chlor-3-methyl-benzol das Produkt hergestellt.

Ausbeute: 5.82 g (77% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 320/322/324

R_f = 0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

23b 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Analog Beispiel 14b wurde aus 5.82 g (16.3 mmol) 2-Amino-3-(3-brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-propionsäureethylester Hydrochlorid und 3.77 (16.3 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on das Produkt erhalten.

Ausbeute: 7.60 g (81% der Theorie)

R_f = 0.52 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

23c 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Analog Beispiel 14c wurde aus 7.60 g (13.1 mmol) 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester das Produkt erhalten.

Ausbeute: 6.70 g (93 % der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 547/549/551 (Br, Cl)

R_f = 0.05 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

23d 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

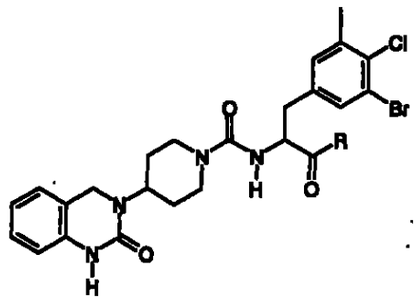
Analog Beispiel 2f wurde aus 1.35 g (2.45 mmol) 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 449 g (2.45 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt hergestellt.

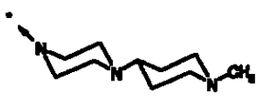
Ausbeute: 1.10 g (63% der Theorie)

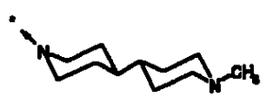
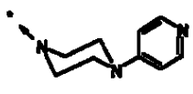
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 714/716/718 (Br, Cl)

R_f = 0.41 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus 3-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

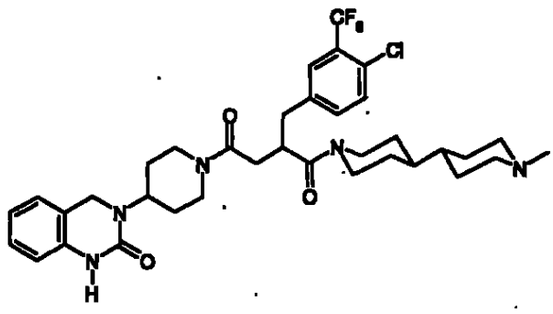


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
23.1		44	699/701/703 $[M+H]^+$	0.40 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
23.2		55	714/716/718 $[M+H]^+$	0.24 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel)
23.3		59	713/715/717 $[M+H]^+$	0.37 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
23.4		39	694/696/698 $[M+H]^+$	0.49 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 24

2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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



24a 2-[1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-ylidene]-bernsteinsäure-1-methylester

Zu einer frisch bereiteten Natriummethylat-Lösung (hergestellt durch Lösen von 3.64 g (158 mmol) Natrium im MeOH) in 300 mL MeOH wurden 20.7 mL (158 mmol) Bernsteinsäuredimethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Dann wurden 30 g (144 mmol) 4-Chlor-3-trifluormethyl-benzaldehyd zugegeben und die Reaktionslösung 6 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, säuerte mit 20% Zitronensäure-Lösung an und extrahierte erschöpfend mit EtOAc. Die organische Phase wurde fünfmal mit jeweils 200 mL 3% NH_3-Lösung extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit Zitronensäure-Lösung angesäuert, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach

Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 12 g (26% der Theorie)

R_f = 0.33 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 75:25:5)

24b 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester

Zu einer Lösung von 2.0 g (6.2 mmol) 2-[1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-meth-(E)-yliden]-bernsteinsäure-1-methylester in 20 mL MeOH wurden 200 mg 10% Pt/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT und 3 bar H_2 3 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i.vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.85 g (92% der Theorie)

R_f = 0.38 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 75:25:5)

24c 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester

Eine Lösung von 1.5 g (4.6 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-bernsteinsäure-1-methylester, 1.64 g (5.1 mmol) TBTU, 0.69 g (5.0 mmol) HOBt und 1.32 mL (7.5 mmol) Ethyldiisopropylamin in 100 mL eines THF/Wasser-Gemisches (9:1) wurde 10 min bei RT gerührt und dann mit 1.2 g (5.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei RT gerührt, i. vac. eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 2.2 g (69% der Theorie)

R_f = 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

24d 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Zu einer Lösung von 2.2 g (4.1 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäuremethylester in 20 mL MeOH wurden 16 mL 1 M NaOH-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei 50°C gerührt. Man verdünnte mit 170 mL Wasser, extrahierte zweimal mit je 30

mL *tert*-Butylmethylether, versetzte die wässrige Phase mit 16 mL 1 M HCl, extrahierte dreimal mit je 70 mL EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (51% der Theorie)

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

24e 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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

Hergestellt analog zu 24c aus 790 mg (1.5 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 370 mg (1.6 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

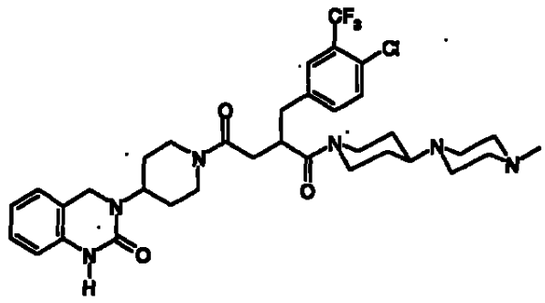
Ausbeute: 530 mg (51% der Theorie)

EI: $(M)^+$ = 687/689 (Cl)

R_f = 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 24.1

2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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



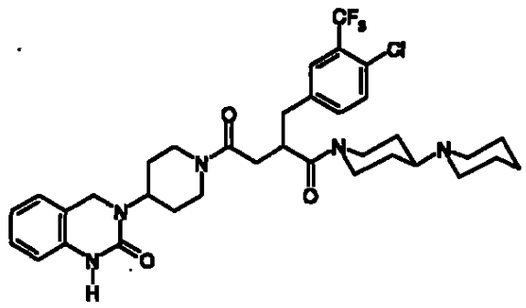
Zu einer Lösung von 800 mg (1.53 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 544 mg (1.7 mmol) TBTU, 206 mg (1.53 mmol) HOBt und 0.69 mL (4.94 mmol) Triethylamin in 100 mL THF wurden 280 mg (1.53 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein,

nahm den Rückstand in DCM auf, wusch die organische Phase zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und trocknete über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, MeOH) gereinigt.

Ausbeute:	400 mg (38% der Theorie)
EI:	$(M)^+$ = 688/690 (Cl)
R_f =	0.25 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 24.2

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

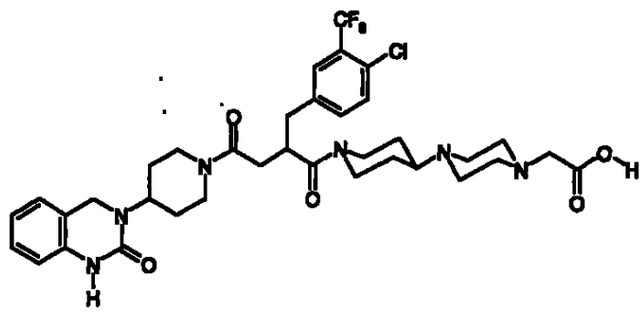


Hergestellt analog Beispiel 24.1 aus 800 mg (1.53 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 271 mg (1.61 mmol) [1,4']Bipiperidinyl.

Ausbeute:	470 mg (46% der Theorie)
EI:	$(M)^+$ = 673/675 (Cl)
R_f =	0.28 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 24.3

[4-(1-[2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure

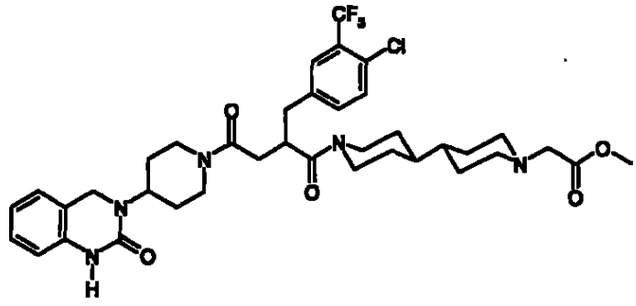


Hergestellt analog Beispiel 16.4 aus 105 mg (0.2 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 51 mg (0.2 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester.

Ausbeute:	13 mg (8% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 733/735 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	6.3 min (Methode A)

Beispiel 24.4

(1'-[2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

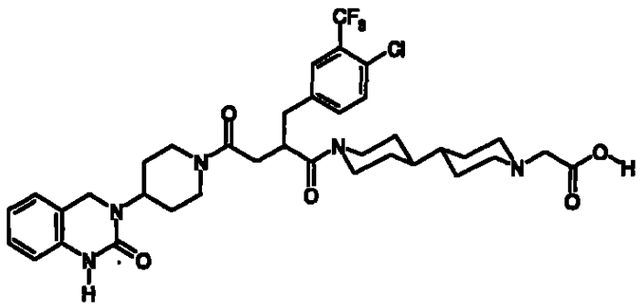


Hergestellt analog Beispiel 16.5 aus 209 mg (0.4 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 102 mg (0.4 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester.

Ausbeute:	17 mg (17% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 746/748 (Cl)
R_f =	0.44 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 24.5

(1'-[2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

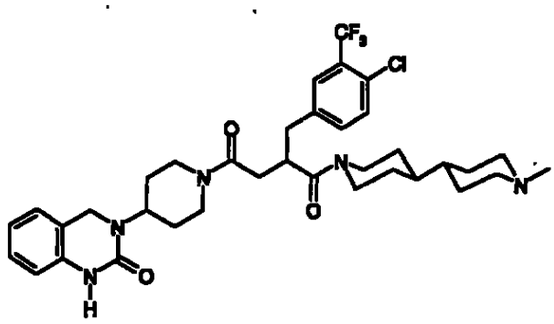


Hergestellt analog Beispiel 16.6 aus 198 mg (0.26 mmol) (1'-[2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester.

Ausbeute:	19 mg (9% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 732/734(Cl)
R_f =	0.22 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 24.6

2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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



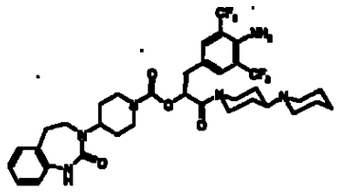
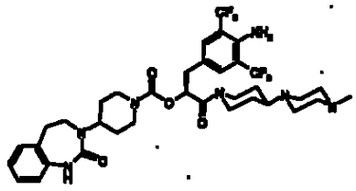
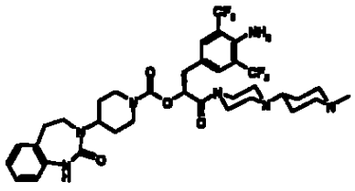
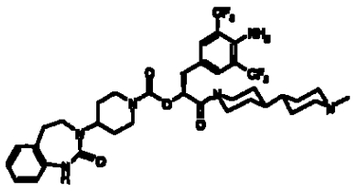
Hergestellt analog Beispiel 24.1 aus 800 mg (1.53 mmol) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 279 mg (1.53 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

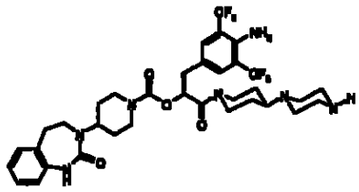
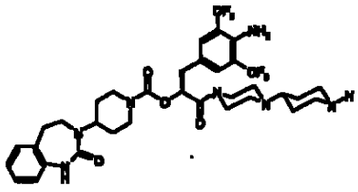
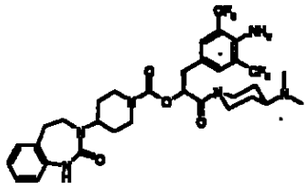
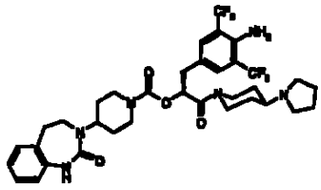
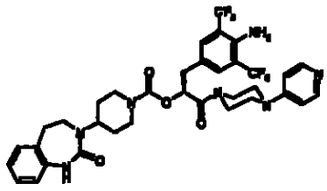
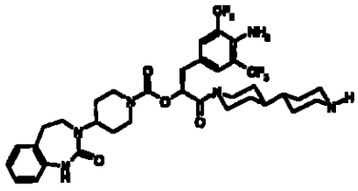
Ausbeute: 320 mg (30% der Theorie)

EI: $(M)^+$ = 687/689 (Cl)

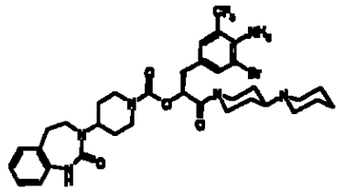
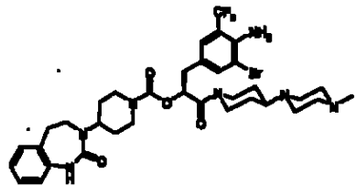
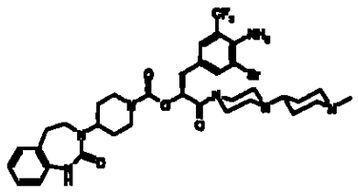
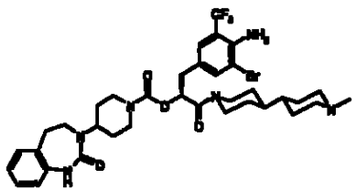
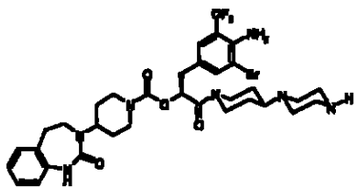
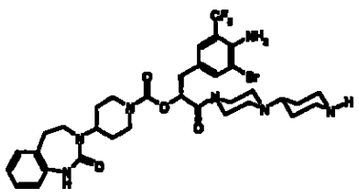
R_f = 0.20 (Kieselgel, MeOH)

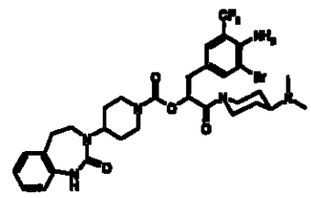
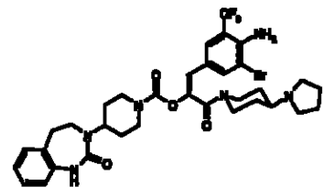
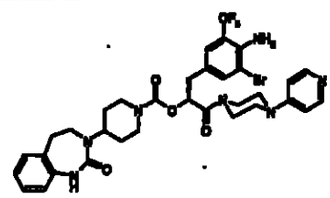
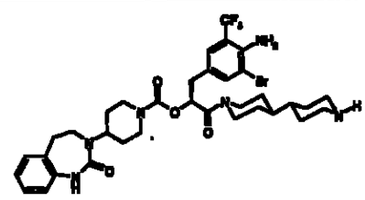
Mit den voranstehend beschriebenen Verfahren können auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

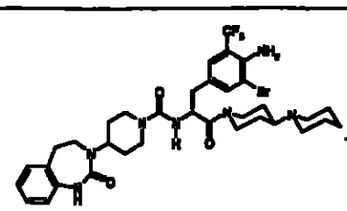
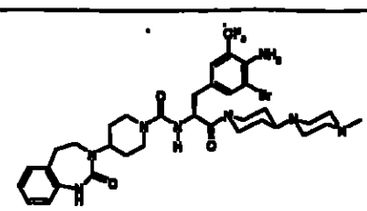
Beispiel	Struktur
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	

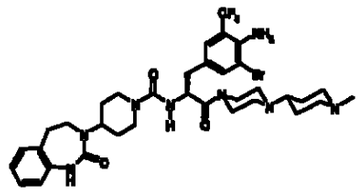
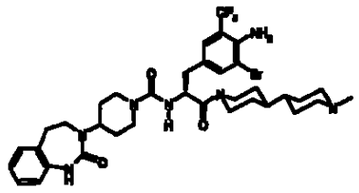
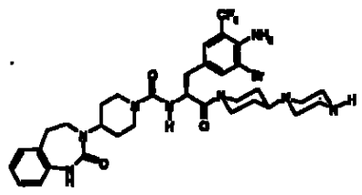
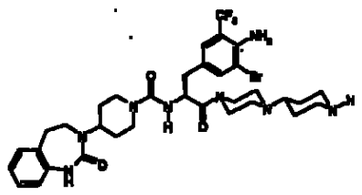
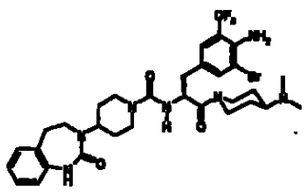
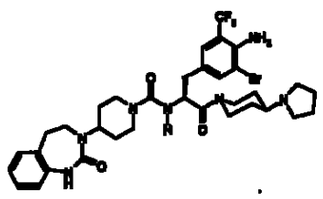
Beispiel	Struktur
25.5	
25.6	
25.7	
25.8	
25.9	
25.10	

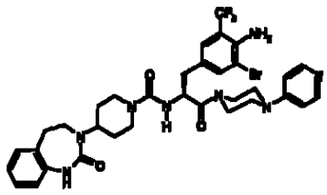
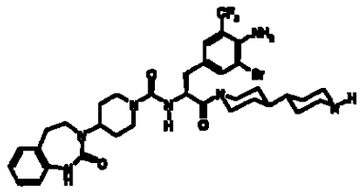
Beispiel	Struktur

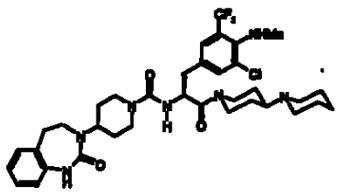
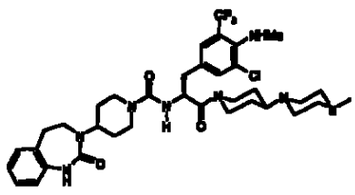
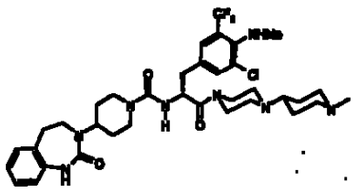
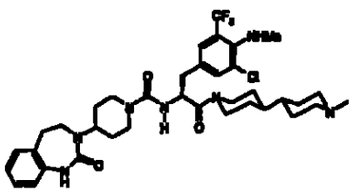
Beispiel	Struktur
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	

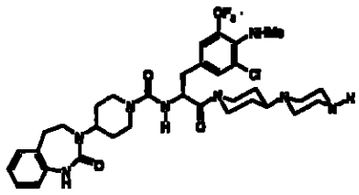
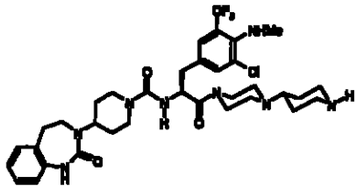
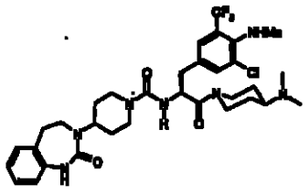
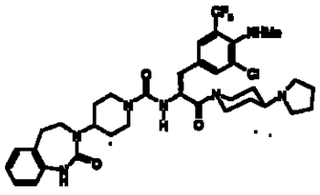
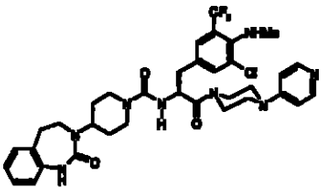
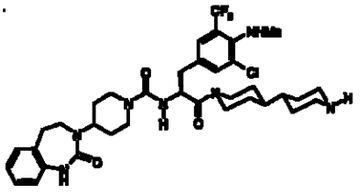
Beispiel	Struktur
26.7	
26.8	
26.9	
26.10	

Beispiel	Struktur
27.1	
27.2	

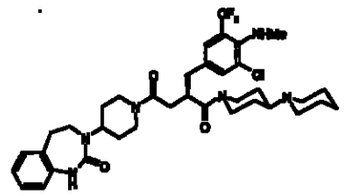
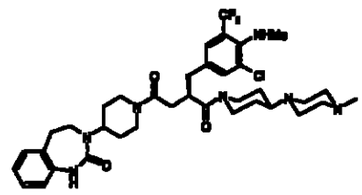
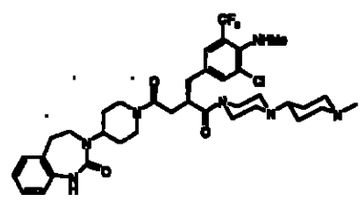
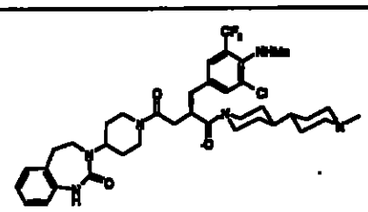
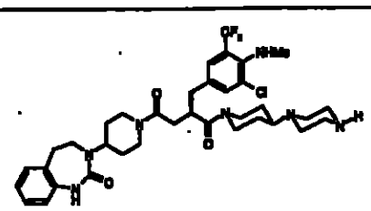
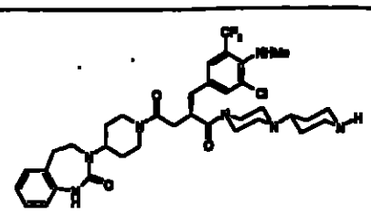
Beispiel	Struktur
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	

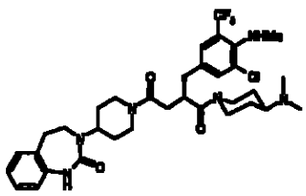
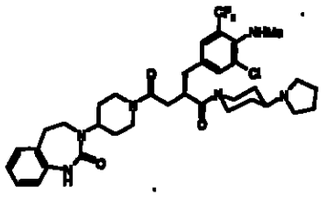
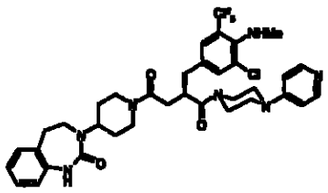
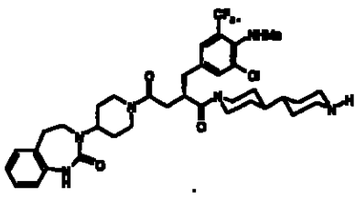
Beispiel	Struktur
27.9	
27.10	

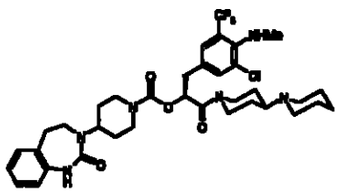
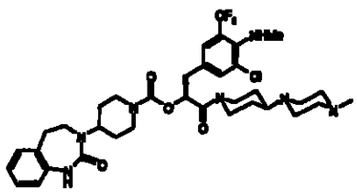
Beispiel	Struktur
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	

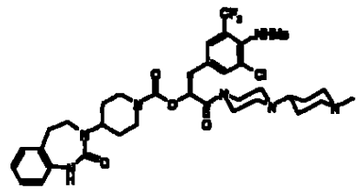
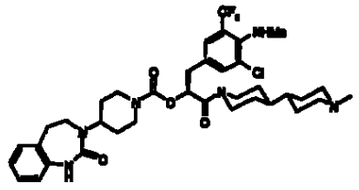
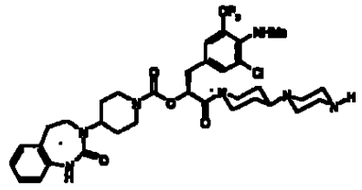
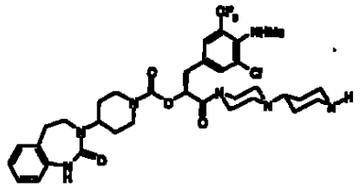
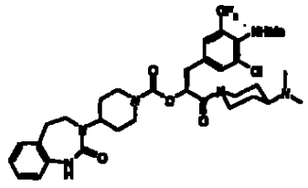
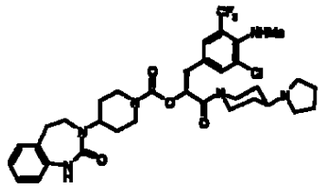
Beispiel	Struktur
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	
28.9	
28.10	

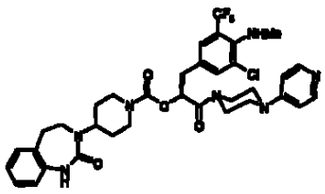
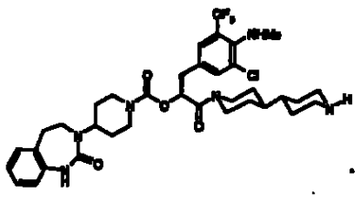
Beispiel	Struktur

Beispiel	Struktur
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	

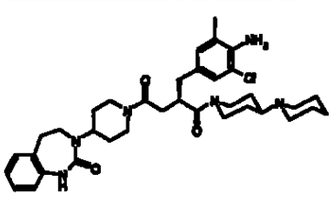
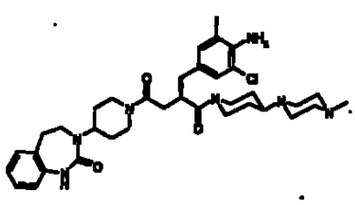
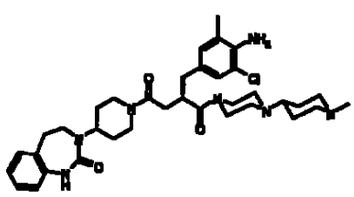
Beispiel	Struktur
29.7	
29.8	
29.9	
29.10	

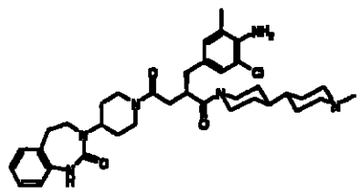
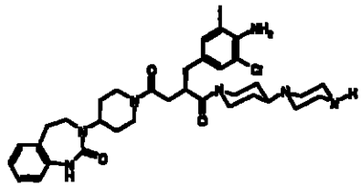
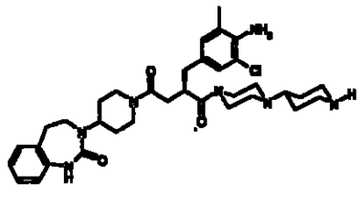
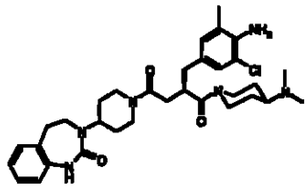
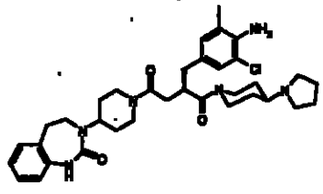
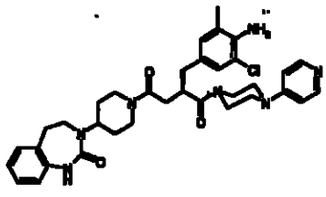
Beispiel	Struktur
30.1	
30.2	

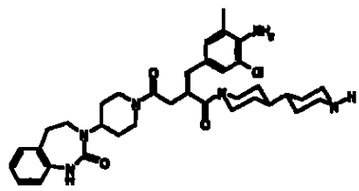
Beispiel	Struktur
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	

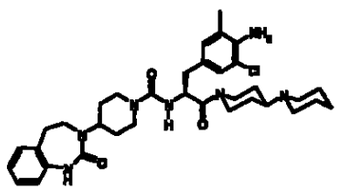
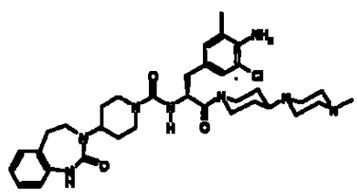
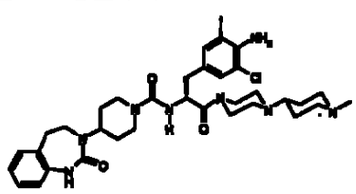
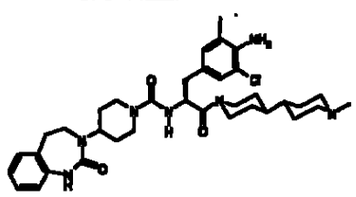
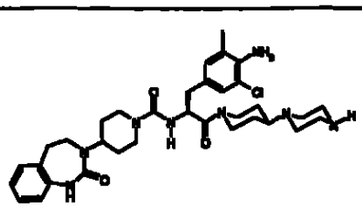
Beispiel	Struktur
30.9	
30.10	

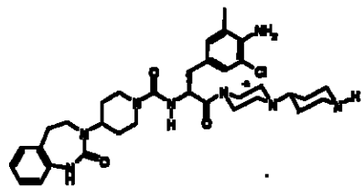
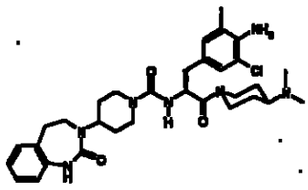
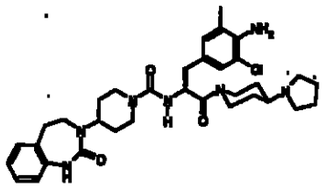
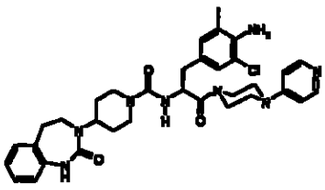
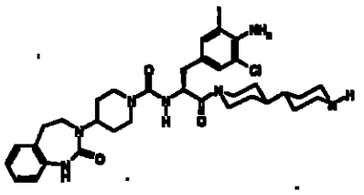
Mit 4-Amino-3-chlor-5-methyl-benzoesäure als Startmaterial können folgende Verbindungen erhalten werden:

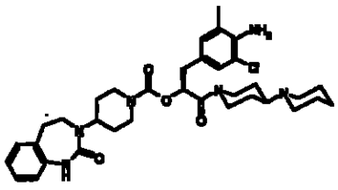
Beispiel	Struktur
31.1	
31.2	
31.3	

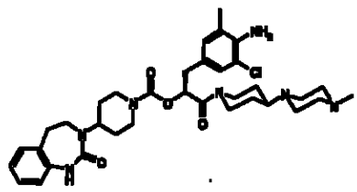
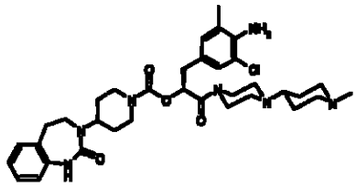
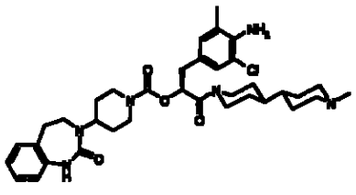
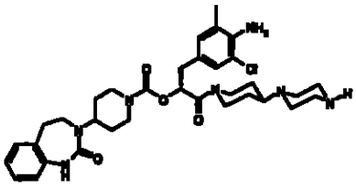
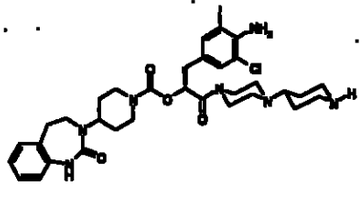
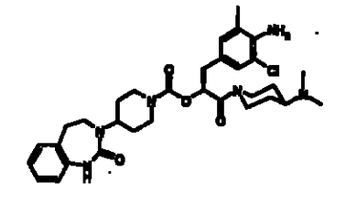
Beispiel	Struktur
31.4	
31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	

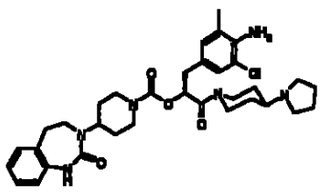
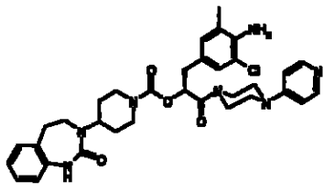
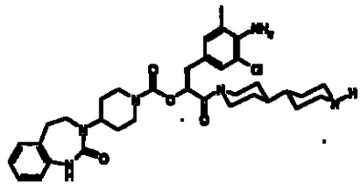
Beispiel	Struktur
31.10	

Beispiel	Struktur
32.1	
32.2	
32.3	
32.4	
32.5	

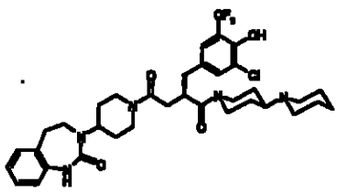
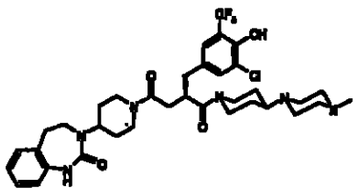
Beispiel	Struktur
32.6	
32.7	
32.8	
32.9	
32.10	

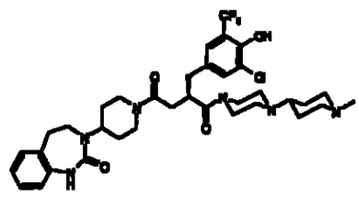
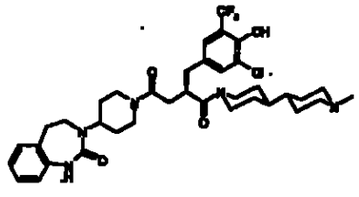
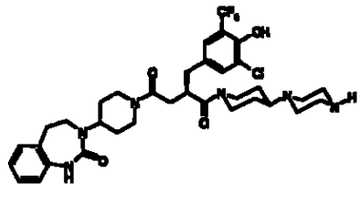
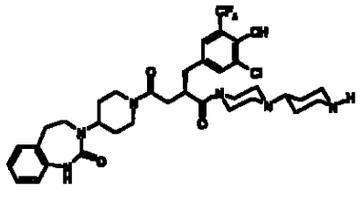
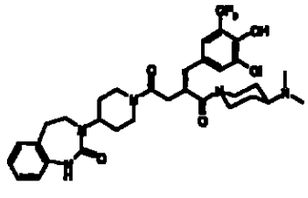
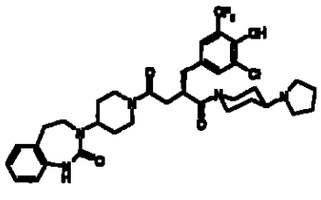
Beispiel	Struktur
33.1	

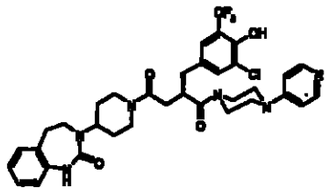
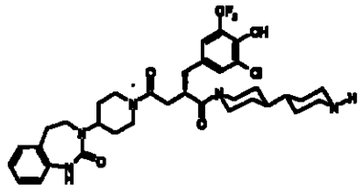
Beispiel	Struktur
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	

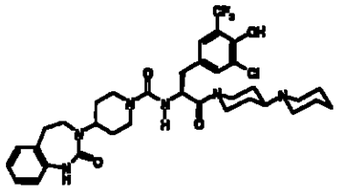
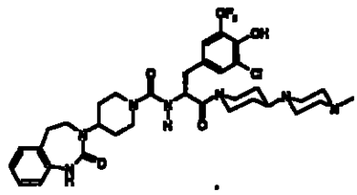
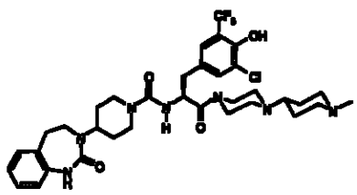
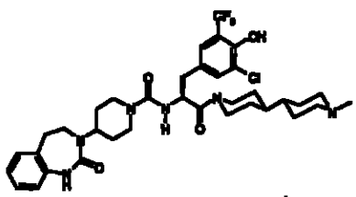
Beispiel	Struktur
33.8	
33.9	
33.10	

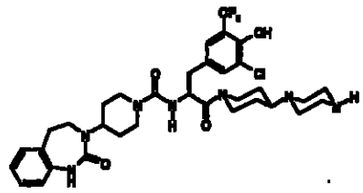
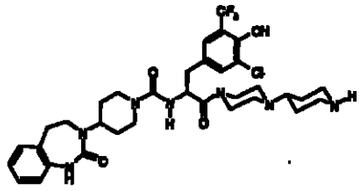
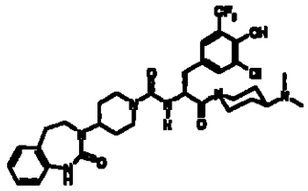
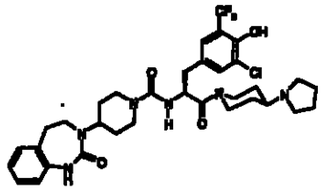
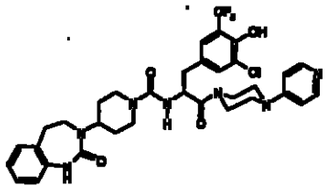
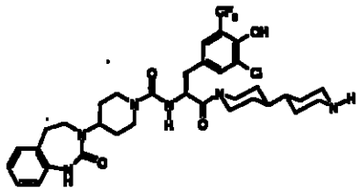
Mit 2-Chlor-6-trifluormethyl-phenol als Startmaterial können folgende Verbindungen erhalten werden, wobei gegebenenfalls die phenolische Hydroxyfunktion unter Verwendung einer geeigneten Schutzgruppe blockiert werden müsste:

Beispiel	Struktur
34.1	
34.2	

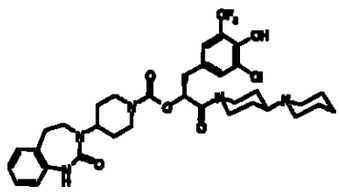
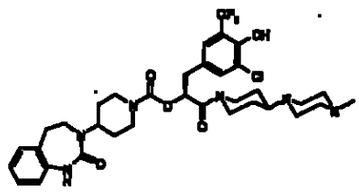
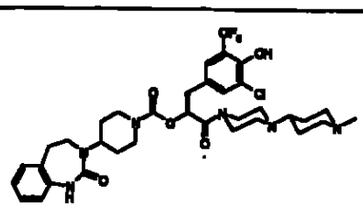
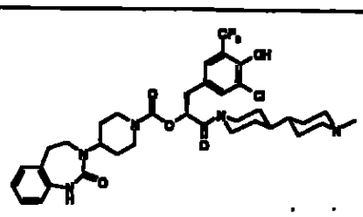
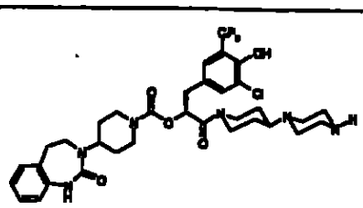
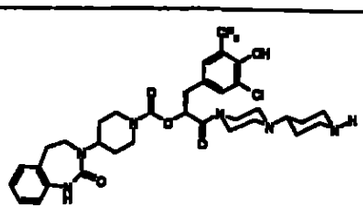
Beispiel	Struktur
34.3	
34.4	
34.5	
34.6	
34.7	
34.8	

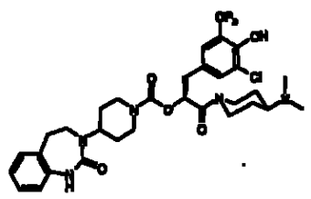
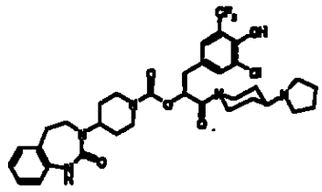
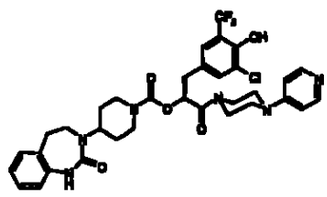
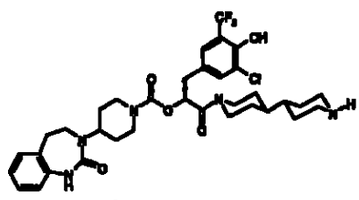
Beispiel	Struktur
34.9	
34.10	

Beispiel	Struktur
35.1	
35.2	
35.3	
35.4	

Beispiel	Struktur
35.5	
35.6	
35.7	
35.8	
35.9	
35.10	

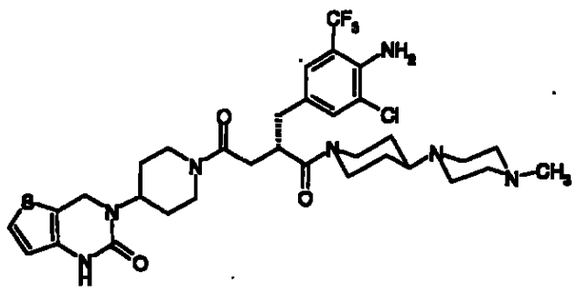
Beispiel	Struktur

Beispiel	Struktur
36.1	
36.2	
36.3	
36.4	
36.5	
36.6	

Beispiel	Struktur
36.7	
36.8	
36.9	
36.10	

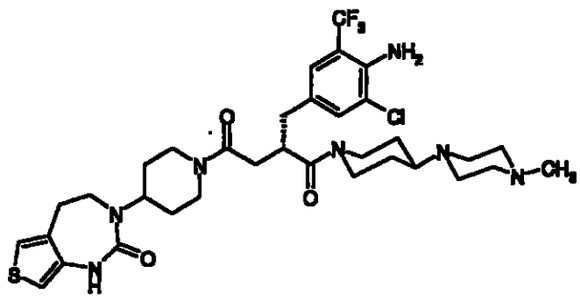
Beispiel 37

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



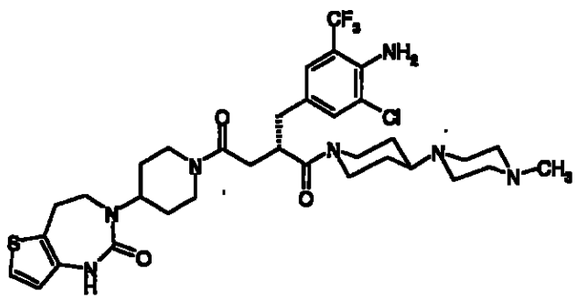
Beispiel 37.1

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



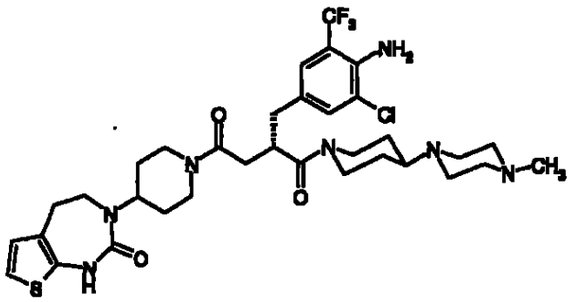
Beispiel 37.2

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 37.3

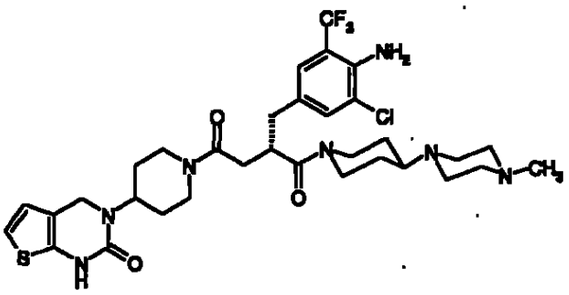
(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Beispiel 37.4

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

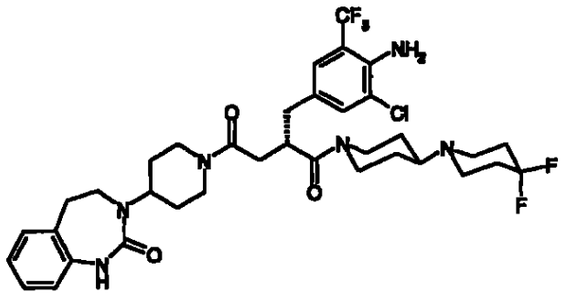
---



Beispiel 37.5

(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

---



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 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
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 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:

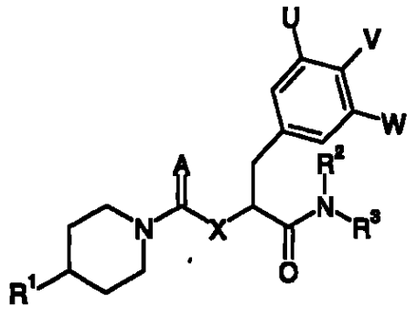
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

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 Cyanimino-gruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5}-Alkyl-gruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5}-Alkyl-gruppe substituierte Methylengruppe,

U eine C_{1-5}-Alkyl-, C_{2-5}-Alkenyl- oder C_{2-5}-Alkinylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Difluor- oder Trifluor-methylgruppe,

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

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-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,

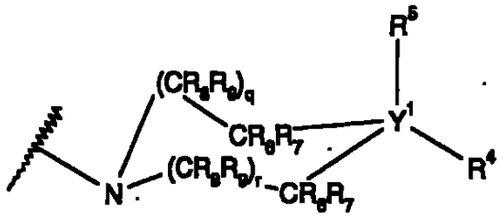
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-,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



, (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-, Cycloalkylamino-, Dialkylamino-, *N*-(Cycloalkyl)-alkylamino-, Dicycloalkylamino-, Hydroxy-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, Alkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, *N*-Alkylcarbonyl-*N*-alkylamino-, *N*-Alkylsulfonyl-*N*-alkylamino-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Dicycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Carboxyalkylgruppe,

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

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methyl-

sulfonyloxy-, 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 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonyl-, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino-, 1-Alkyl-4-piperidinylaminocarbonyl- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

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

eine Methylengruppe in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

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 oder/und

einfach durch eine Benzyl-, 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 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(Alkyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylen-

gruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein kann,

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

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

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, 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 Salzes sowie die Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, U, V, W, X, 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, U, V, W, X, 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 und

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, U, V, W, X, 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, U, V, W, X und R^1 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^2 das Wasserstoffatom oder

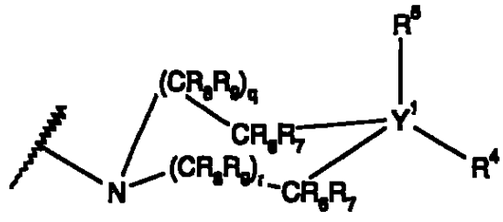
eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe 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_{1-3}-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 Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylamino-, *N*-(C_{3-6}-Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder *N*-(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

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

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über

ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

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 oder zwei C_{1-6}-Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, oder/und

durch eine C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-6}-alkyl-, Benzyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder,

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

R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine –NH- oder –N(Methyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

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}-Alkyl-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe 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, U, V, W, X und R^1 wie in Anspruch 1 definiert sind und

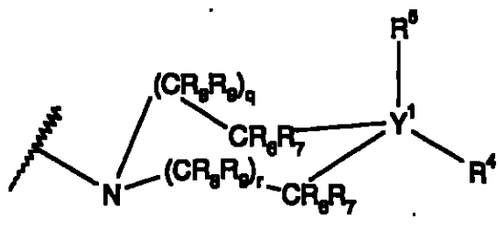
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

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- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-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-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-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-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methyl-sulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylamino-, *N*-(Cyclopentyl)-methyl-amino-, 1,1-Dioxo-λ^6-isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclohexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-,

4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-gruppe,

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

R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methyl-piperidin-4-yliden-, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

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

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonyl-gruppe 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 Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine unverzweigte C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

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,

303

R^2 das Wasserstoffatom oder

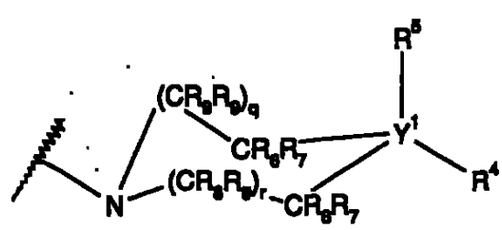
eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe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

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch 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 Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, C_{3-6}-Cycloalkylamino-, *N*-(C_{3-6}-Cycloalkyl)-alkylamino- oder Dialkylamino-, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{3-6}-Cycloalkyl-, Dialkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino- oder *N*-(Alkylsulfonyl)-alkylaminogruppe,

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

eine Phenyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza-, Diaza- oder Triazacycloalkylgruppe, eine 7- bis 9-gliedrige Azabicyclo- oder Diazabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylamino- oder 1-Alkyl-4-piperidinylaminosulfonylgruppe,

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

eine Methylengruppe der vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

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 oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, oder/und

durch eine C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-, Benzyl-, C_{1-4}-Alkanoyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder,

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

R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, einen 5- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine oder zwei Methylengruppen durch eine –NH- oder –N(Methyl)-Gruppe und eine oder zwei weitere Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sein können,

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}-Alkyl-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe 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,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

U eine Methyl-, Ethyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe, in der die Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein können,

V eine Amino- oder Hydroxygruppe,

W ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

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,

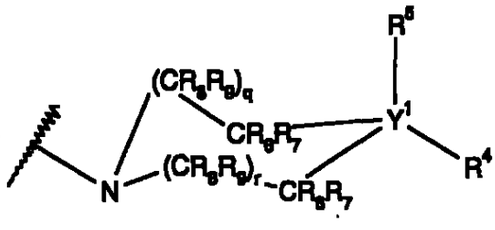
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

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- oder 2-Amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-6-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^6 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-, Benzyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Hydroxy-, Carboxy-, Methyl-, Trifluormethyl-, *n*-Propyl-, Phenyl-, *p*-Tolyl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, *p*-(3-Dimethylaminopropyl)-phenyl-, Amino-, Benzyl-, *tert*-Butylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Diethylaminomethyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 5-Aminopentyl-, Methoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-1-piperidinyl-4-yl-, 4-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-1-piperidin-1-yl-, 1-Methyl-1-aza-bicyclo[3.2.1]oct-4-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethylpiperazin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-1-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, Azetidin-1-yl-, 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, 4-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-piperazin-1-yl-, 1-Methyl-sulfonyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-1-yl-methyl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-amino-, Methylsulfonylamino-, *N*-Methylsulfonyl-*N*-methylamino-, *N*-(Cyclopentyl)-methyl-amino-, 1,1-Dioxo-λ^6-isothiazolidin-2-yl-, 2-Oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-yl-, Cyclo-hexyl-, 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Methyl-imidazol-1-yl-, 4-Thiazol-2-yl-, 2,4-Dimethyl-imidazol-1-yl-, 4-Imidazol-1-yl-, 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylsulfonyl-, 1*H*-Imida-zol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl-, 4-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperidin-4-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 2-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Carboxy-4-methyl-piperazin-1-yl-, 2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl-, 3-Ethoxycarbonyl-4-methyl-piperazin-1-yl- oder 4-(2,2,2-Trifluorethyl)-piperazin-1-yl-gruppe,

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

R^4 und R^5 zusammen, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, eine 1-Methyl-piperidin-4-yliden, Cyclohexyliden- oder Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-gruppe darstellen,

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

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder Ethoxycarbonylgruppe 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. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

(1) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-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,

(2) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(3) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(4) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(5) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(6) 2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylamino)-

piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(7) [4-(1-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,

(8) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure-methylester,

(9) (1'-{2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,

(10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(14) 4-[1-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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-carbonsäurebenzylester,

(15) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(21) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

(23) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-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,

(24) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(25) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(26) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-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,

(27) (*S*)-2-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-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,

(28) (*S*)-2-(4-Amino-3-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,

(29) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(30) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-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,

(31) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(32) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(33) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-cyclopropylmethyl-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,

(34) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-morpholin-4-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,

(35) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(36) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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,

(37) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-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,

(38) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(39) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

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

(41) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(42) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(43) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(44) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-azetidin-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,

(45) (*S*)-1-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(46) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(47) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-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,

(48) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-ethyl-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,

(49) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-

1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-butan-1,4-dion,

(50) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(51) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3-perhydro-azepin-1-yl-azetidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(52) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-benzyl-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,

(53) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-benzyl-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,

(54) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(55) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-dimethylaminomethyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(56) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1,4-dion,

(57) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(1'-methansulfonyl-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,

(58) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

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

(60) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-dimethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(61) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(62) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(63) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-piperidin-1-yl-butan-1,4-dion,

(64) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-propyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(65) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(66) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(67) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(3-aza-spiro[5.5]undec-3-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(68) *N*-(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-*N*-methyl-methansulfonamid,

(69) *N*-(1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-methansulfonamid,

(70) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(cyclopentyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

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

(72) (1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-essigsäuremethylester,

(73) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(74) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(75) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1,1-dioxo-1,6-isothiazolidin-2-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,

(76) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-perhydro-1,3-oxazin-3-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,

(77) 1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-carbonsäuremethylester,

(78) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-cyclohexyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(79) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-*tert*-butylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(80) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(81) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-p-tolyl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(82) 8-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion,

(83) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-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,

(84) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-amino-4-methyl-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(85) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(86) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-thiazolo[4,5-d]azepin-8-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(87) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2-methyl-imidazol-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,

(88) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-imidazol-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,

(89) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-thiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(90) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(2,4-dimethyl-imidazol-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,

(91) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-(4-imidazol-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,

(92) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-1,2,4-triazol-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(93) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-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,

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

(95) 4-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperazin-1-sulfonsäure (1-methyl-piperidin-4-yl)-amid,

(96) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-(5-amino-pentyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(97) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-*N*-(3-aminomethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyramid,

(98) 1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-carbonsäure,

(99) (1-{(*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-essigsäure,

(100) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-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,

(101) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(102) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-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,

(103) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(104) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-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,

(105) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(106) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(107) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(108) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-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,

(109) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-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,

(110) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(111) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-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,

(112) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-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,

(113) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-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,

(114) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(115) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(116) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-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,

(117) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(118) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-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-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-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-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(121) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(122) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bi-piperidinyl-1'-yl-1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(123) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(124) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(125) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-brom-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(126) {4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester,

(127) [1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,

(128) {4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-essigsäureethylester,

(129) {4-[1-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,

(130) [1'-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

(131) {4-[4-(3-(4-Brom-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-essigsäure,

(132) 2-(4-Brom-3-methyl-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,

(133) 2-(4-Brom-3-methyl-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,

(134) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-brom-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(135) 2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-1-[4-[4-(3-dimethylamino-propyl)-phenyl]-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(136) [4-(1-[2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,

(137) (1'-[2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester,

(138) (1'-[2-(4-Brom-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,

(139) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(140) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bi-piperidinyl-1'-yl-1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(141) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(142) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(143) [1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,

(144) {4-[1-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure-*tert*-butylester,

(145) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-ethyl}-amid,

(146) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(1-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-ethyl)-amid,

(147) [1'-(3-(4-Chlor-3-methyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

(148) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(149) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(150) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(151) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(152) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(153) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(154) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(155) 1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure-ethylester,

(156) 1-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure-ethylester,

(157) 4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäure-ethylester,

(158) 4-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester,

(159) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-[1'-(2,2,2-trifluor-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-butan-1,4-dion,

(160) 2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluor-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1,4-dion,

(161) [4-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essig-säure,

(162) (1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester,

(163) (1'-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,

(164) 1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure,

(165) 1-(1-{2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure,

(166) 4-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-1-methyl-piperazin-2-carbonsäure,

(167) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(168) 2-(4-Chlor-3-methyl-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,

(169) [4-(1-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,

(170) (1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethyl-ester,

(171) (1'-[2-(4-Chlor-3-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,

(172) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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,

(173) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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,

(174) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(175) 2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-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,

(176) [4-(1-{2-(3-Brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,

(177) (1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure-methylester,

(178) (1'-{2-(3-Brom-4-Chlor-5-methyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,

(179) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(180) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1;4']bi-piperidinyl-1'-yl-1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(181) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(182) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(183) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3-brom-4-chlor-5-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(184) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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,

(185) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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,

(186) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(4-chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(187) [4-(1-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäure,

(188) (1'-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure-methylester,

(189) (1'-{2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,

(190) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-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,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

10. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

11. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 10 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

12. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz und chronischem Kopfschmerz.

13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen Behandlung von

Migräne-Kopfschmerz während der Prodromerscheinung oder zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne-Kopfschmerz, der vor oder während der Menstruation auftritt.

14. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).

15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 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 Schmerzzuständen 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.

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, 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^3 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)

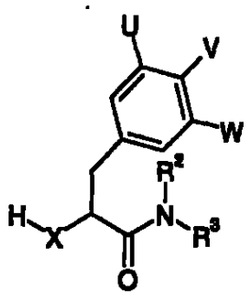
in der A wie in Anspruch 1 definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe bedeutet, mit der Maßgabe, dass X die NH-Gruppe darstellt, oder

(II) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel

, (IV)

in der A das Sauerstoffatom darstellt und G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bedeutet mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel

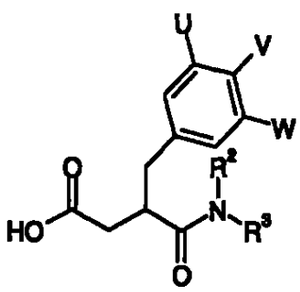


, (V)

in der X ein Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und U, V, W, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R^2 und R^3 keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion 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 diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VI)

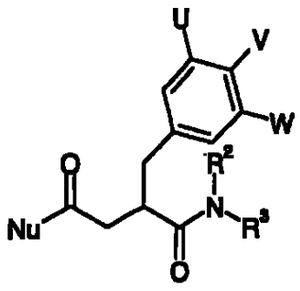
in der U, V, W, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

, (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 diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der U, V, W, R^2 und R^3 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,

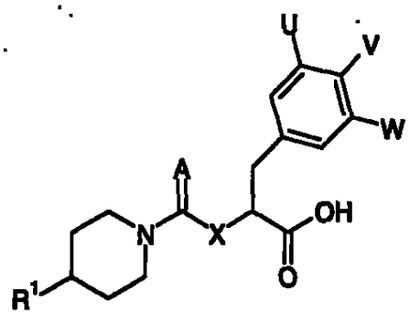
mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

, (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

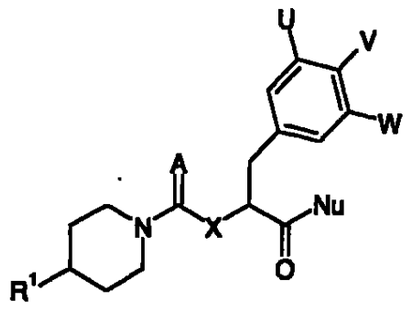


, (VIII)

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 diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, 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 diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten,

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 überführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 C07D471/10 C07D513/04 C07D453/04 C07D401/04
C07D451/04 C07D471/04 C07D495/04 C07D487/08 A61K31/4545
A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI (DE)) 15 February 2001 (2001-02-15) the whole document	1-17
X	JOHN J. MALLEE ET AL.: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" J. BIOL. CHEM., vol. 277, no. 16, 19 April 2002 (2002-04-19), pages 14294-14298, XP002271313 the whole document	1-15
A	WO 00/18764 A (HILL RAYMOND GEORGE ; MERCK SHARP & DOHME (GB); PATCHETT ARTHUR A (US)) 6 April 2000 (2000-04-06) the whole document	1,10-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 February 2004	09/03/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/11762

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0110425 A	15-02-2001	DE 19937304 A1	15-03-2001
		AU 6992800 A	05-03-2001
		BG 106391 A	30-09-2002
		BR 0013009 A	30-04-2002
		CA 2378428 A1	15-02-2001
		CN 1370069 T	18-09-2002
		CZ 20020497 A3	12-06-2002
		EE 200200061 A	15-04-2003
		WO 0110425 A2	15-02-2001
		EP 1207884 A2	29-05-2002
		HR 20020117 A2	31-10-2003
		HU 0202397 A2	28-10-2002
		JP 2003506403 T	18-02-2003
		NO 20020605 A	07-02-2002
		SK 1972002 A3	04-06-2002
		TR 200200359 T2	21-05-2002
		US 6521609 B1	18-02-2003
		ZA 200200997 A	21-08-2002
WO 0018764 A	06-04-2000	AU 6211499 A	17-04-2000
		CA 2345357 A1	06-04-2000
		EP 1117662 A1	25-07-2001
		WO 0018764 A1	06-04-2000
		JP 2002525371 T	13-08-2002
		US 6552043 B1	22-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11762

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/14 C07D471/10 C07D513/04 C07D453/04 C07D401/04
C07D451/04 C07D471/04 C07D495/04 C07D487/08 A61K31/4545
A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI (DE)) 15. Februar 2001 (2001-02-15) das ganze Dokument	1-17
X	JOHN J. MALLEE ET AL.: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" J. BIOL. CHEM., Bd. 277, Nr. 16, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 14294-14298, XP002271313 das ganze Dokument	1-15
A	WO 00/18764 A (HILL RAYMOND GEORGE ; MERCK SHARP & DOHME (GB); PATCHETT ARTHUR A (US)) 6. April 2000 (2000-04-06) das ganze Dokument	1,10-15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. Februar 2004	09/03/2004

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	Diederen, J

INTERNATIONALER [redacted]CHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11762

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
WO 0110425	A	15-02-2001	DE	19937304	A1	15-03-2001
			AU	6992800	A	05-03-2001
			BG	106391	A	30-09-2002
			BR	0013009	A	30-04-2002
			CA	2378428	A1	15-02-2001
			CN	1370069	T	18-09-2002
			CZ	20020497	A3	12-06-2002
			EE	200200061	A	15-04-2003
			WO	0110425	A2	15-02-2001
			EP	1207884	A2	29-05-2002
			HR	20020117	A2	31-10-2003
			HU	0202397	A2	28-10-2002
			JP	2003506403	T	18-02-2003
			NO	20020605	A	07-02-2002
			SK	1972002	A3	04-06-2002
			TR	200200359	T2	21-05-2002
			US	6521609	B1	18-02-2003
			ZA	200200997	A	21-08-2002
WO 0018764	A	06-04-2000	AU	6211499	A	17-04-2000
			CA	2345357	A1	06-04-2000
			EP	1117662	A1	25-07-2001
			WO	0018764	A1	06-04-2000
			JP	2002525371	T	13-08-2002
			US	6552043	B1	22-04-2003

340
341

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

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)* Case 1/1402

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.

342

Blatt Nr. ...2...

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)*:	**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.)*

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)*:	**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.)*

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)*:	**Sitz oder Wohnsitz** *(Staat)*:
CH	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
Abteistrasse 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)*:	**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

☒ 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.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN *Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.*

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

☒ **AP** **ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

☒ **EA** **Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **EP** **Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, BG Bulgarien, CH &LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, HU Ungarn, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, RO Rumänien, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **OA** **OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

Nationales Patent *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):*

☒ AE Vereinigte Arabische Emirate	☒ HR Kroatien	☒ OM Oman
☒ AG Antigua und Barbuda	☒ HU Ungarn	☒ PG Papua-Neuguinea
☒ AL Albanien	☒ ID Indonesien	☒ PH Philippinen
☒ AM Armenien	☒ IL Israel	☒ PL Polen
☒ AT Österreich	☒ IN Indien	☒ PT Portugal
☒ AU Australien	☒ IS Island	☒ RO Rumänien
☒ AZ Aserbaidschan	☒ JP Japan	☒ RU Russische Föderation
☒ BA Bosnien-Herzegovina	☒ KE Kenia	
☒ BB Barbados	☒ KG Kirgisistan	☒ SC Seychellen
☒ BG Bulgarien	☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea	☒ SD Sudan
☒ BR Brasilien	☒ KR Republik Korea	☒ SE Schweden
☒ BY Belarus	☒ KZ Kasachstan	☒ SG Singapur
☒ BZ Belize	☒ LC Saint Lucia	☒ SK Slowakei
☒ CA Kanada	☒ LK Sri Lanka	☒ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein	☒ LR Liberia	☒ SY Arabische Republik Syrien
☒ CN China	☒ LS Lesotho	☒ TJ Tadschikistan
☒ CO Kolumbien	☒ LT Litauen	☒ TM Turkmenistan
☒ CR Costa Rica	☒ LU Luxemburg	☒ TN Tunesien
☒ CU Kuba	☒ LV Lettland	☒ TR Türkei
☒ CZ Tschechische Republik	☒ MA Marokko	☒ TT Trinidad und Tobago
☒ DE Deutschland	☒ MD Republik Moldau	
☒ DK Dänemark		☒ 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 bezl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 25. Oktober 2002 (25/10/02)	102 50 080.0	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln *(nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)*:

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

** Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:* .....

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) *(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)*:

ISA /.....

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche *(falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist)*:

Datum *(Tag/Monat/Jahr)* Aktenzeichen Staat *(oder regionales Amt)*

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen *(Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an)*: Anzahl der Erklärungen

☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :

☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :

☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :

☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :

☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	:	6
Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	259
Ansprüche	:	51
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	
Teilanzahl	:	317
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	:	317

(b) ☐ **ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))**
- (i) ☐ Sequenzprotokolle
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ **auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))**
- (i) ☐ Sequenzprotokolle
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Disketts, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden
- (i) ☐ Sequenzprotokolle: .....
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: .....

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei *(kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)*

		Anzahl
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	:	1
2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht	:	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 Zellennummer(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 *(ebenfalls 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:	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:

Eingang CD Patents
07. Juni 2004
SB | gesehen | erledigt
MS | | PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

EINGEGANGEN
08. Juni 2004
Erled.

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year): 25 May 2004 (25.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference: Case 1/1402	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No.: PCT/EP2003/011762	International filing date (day/month/year): 23 October 2003 (23.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address:
SCHINDLER, Marcus
Kapellenweg 3
88400 Biberach
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address:
SCHINDLER, Marcus
Bonifaz-Locher-Weg 6
88400 Biberach
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Telephone No. (41-22) 338 8385

Eingang CD Patents
07. Juni 2004
SB | gesehen | erledigt
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

EINGEGANGEN
08. Juni 2004
Frieg

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
25 May 2004 (25.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
Case 1/1402	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP2003/011762	23 October 2003 (23.10.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
STENKAMP, Dirk Talfeldstr. 42 88400 Biberach Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
STENKAMP, Dirk Bonifaz-Iocher-Weg 8 88400 Biberach Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	*Authorized officer* Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8395

WO 2004/037810
PCT/EP2003/011762

Lau 349

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

EINGEGANGEN
18. Mai 2004
Erled. .....

Eingang CD Patents
17. Mai 2004

SB	gesehen	erledigt

ERFASST

Date of mailing *(day/month/year)* 06 May 2004 (06.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1402	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2003/011762	23 October 2003 (23.10.2003)	25 October 2002 (25.10.2002)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the International application as published by the International Bureau on 06 May 2004 (06.05.2004) under No. WO 2004/037810

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 Facsimile No.+41 22 338 89 70

Form PCT/IB/308 (April 2002)

Eingang CD Patents
07. Juni 2004
SB | gesehen | erledigt
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

EINGEGANGEN
08. Juni 2004

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year)	
25 May 2004 (25.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT INFORMATION**
Case 1/1402	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP2003/011762	23 October 2003 (23.10.2003)	25 October 2002 (25.10.2002)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,
   SI,SK,TR
   National :BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
   EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
   OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
   National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,
   EE,EG,ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,
   MD,MG,MK,MW,MX,MZ,NI,NZ,OM,PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,
   UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing , if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

   Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer:
Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8386

350
351

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ _____

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		**Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts**
		1/1402
Internationales Aktenzeichen	**Internationales Anmeldedatum** *(Tag/Monat/Jahr)*	**(Frühester) Prioritätstag** *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/11762	23. Oktober 2003 (23/10/03)	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.:
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):	**Sitz oder Wohnsitz (Staat):**
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

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 03/11762

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keiner 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
Abtsietrasse 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
Nickelesheide 11
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11762

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
Ropschweg 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.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11782

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.:

Registriernummer des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung

der Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit einer Erklärung)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf der nach Regel 69.1 Absatz d maßgeblichen Frist aufgeschoben wird.

4. ☐ Der Anmelder wünscht ausdrücklich, daß die internationale vorläufige Prüfung bereits vor Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a maßgeblichen Frist beginnt.

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: deutsch

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt die Auswahl aller Vertragsstaaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind.

Blatt Nr. ..5...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/11762

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:

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

EINGEGANGEN
17. Mai 2004
Erled. .....

PCT

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An

BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO KG
DE-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
14. Mai 2004

SB	gesehen	erledigt
KW		

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)	13-05-2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1402	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP03/11762	23/10/2003	25/10/2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

15/04/2004

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).

☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 c)).

☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt nach dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt der Antrag in bezug auf einige Ämter nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase auf 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monate ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)) und die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen sind daher innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum vorzunehmen. In bezug auf einige andere Ämter dagegen kann die Frist von 30 (oder mehr) Monaten dennoch Anwendung finden. Siehe Anhang zu Formblatt PCT/IB/301. Genaue Angaben zu den jeweils geltenden Fristen in den einzelnen Ämtern enthält der *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II, Nationale Kapitel sowie die Website der WIPO.

☐ *(falls zutreffend)* Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	SMITH K M Tel. (+31-70) 340-3479

Europäisches Patentamt - European Patent Office - Office européen des brevets

Formblatt PCT/IPEA/402 (Januar 2004) (07/05/2004)

Liste 39

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG
DE-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
16. Aug. 2004

SB	gesehen	erledigt

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	16.08.2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1402	**WICHTIGE MITTEILUNG**

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/11762	23.10.2003	25.10.2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. **ERINNERUNG**

   Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

   Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum Internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

   Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

   Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Janzing, M Tel. +31 70 340-4140

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)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1402	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11762	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 et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

   ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Bescheids
   - II ☐ Priorität
   - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
   - VI ☐ *Bestimmte angeführte Unterlagen*
   - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
   - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
15.04.2004	16.06.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde *Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2* NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Diederen, J Tel. +31 70 340-1097

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 2004)

INTERNATIONALER V RLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11762

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

1-259 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-17 *in der ursprünglich eingereichten Fassung*

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

   - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
   - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
   - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

   - ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
   - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
   - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
   - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
   - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
   - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

   - ☐ Beschreibung, Seiten:
   - ☐ Ansprüche, Nr.:
   - ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

   (Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	1-17
	Nein:	Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	1-17
	Nein:	Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-17
	Nein:	Ansprüche:	

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI (DE)) 15. Februar 2001 (2001-02-15)

Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(2) und 33(3) PCT)

Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1-17 angesehen. Es offenbart Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Anmeldung worin X entweder NH oder CH2 ist und die als CGRP-Antagonist eingesetzt werden zur Bekämpfung von menopausaler Hitzewellungen. In der vorliegenden Anmeldung kann X nur Sauerstoff, Schwefel oder Iminogruppe sein. Der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist somit neu in Bezug auf Dokument D1 (Artikel 33(2) PCT).

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, alternative Verbindungen zu finden mit CGRP-antoginistischer Aktivität.

Es würde für den Fachmann nicht nahellegend sein die Gruppe X (die entweder NH oder CH2 ist) in Sauerstoff, Schwefel oder Iminogruppe zu ändern.
Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene Lösung beruht damit auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

Die Ansprüche 2-10 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.

Anspruch 11 bezieht sich auf ein Arzneimittel enthaltend eine Verbindung des Anspruchs 1. Dieser Anspruch ist auch erfinderisch. Ansprüche 12-15 beziehen sich auf Verwendungen der erfinderische Verbindungen gemäß Anspruch 1. Diese Ansprüche sind darum auch erfinderisch. Anspruch 16 bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 11. Diese Anspruch ist erfinderisch. Anspruch 17 bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung der erfinderischen Verbindungen gemäß Anspruch 1. Dieser letzte Anspruch wird auch als

erfinderisch angesehen.

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
CASE 1/1402		
Solicitud Internacional No.	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*)	Fecha de prioridad (*día/mes/año*)
PCT/EP03/11762	23/10/2003	25/10/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC		
401/14		
Solicitante		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de __5__ hojas, incluyendo la portada

   ☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

   I ☒ Fundamentos del Informe
   II ☐ Prioridad
   III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
   IV ☐ Carencia de unidad de la invención
   V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
   VI ☐ Ciertos documentos citados
   VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
   VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
15/04/2004	16/08/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos Tel.: (+3170) 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax.: (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado Diederen, J Teléfono No. +31 70 340-1097

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (enero 2004)

I. Base del Informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):*

La descripción, páginas

1-259 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1-17 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)

6. Cualquier observación adicional:

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 - 17	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1 - 17	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 - 17	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

V. Explicaci nes:

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 01/10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA; EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI (DE)) 15 de febrero de 2001 (2001-02-15)

Novedad y Nivel Inventivo (Artículo 33(2) y 33(3) del PCT)

El d cumento D1 se considera como el estado de la técnica más cercano frente al objeto de las reivindicaciones 1 a 17. Este documento divulga compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud en donde X es o bien NH ó CH2 y los cuales son introducidos como Antagonistas-CGRP para combatir las variaciones de calor de la menopausia. En la presente solicitud X solo puede ser Oxígeno, Azufre o un grupo Imino. El objeto de la presente solicitud es por lo tanto nuevo respecto al documento D1 (Artículo 33(2) del PCT).

El problema a solucionar con la presente invención se puede considerar como que es el encontrar compuestos alternativos con actividad antagónica de CGRP.

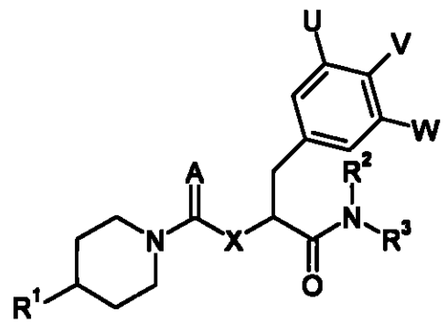
No sería evidente APRA una persona versada en la materia cambiar el Grupo X (el cual es ya sea NH ó CH2) por Oxígeno, Azufre o un grupo imino. La solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud para este problema se basa entonces en u nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT).

Las reivindicaciones 2 a 10 dependen de la reivindicación 1 y cumplen por ende también los requerimientos del PCT con relación a la novedad y el nivel inventivo.

La reivindicación 11 esta dirigida a un medicamento que contiene un compuesto de la reivindicación 1. Esta reivindicación también es inventiva. Las reivindicaciones 12 a 15 están dirigidas a empleos de los compuestos inventivos de acuerdo con la reivindicación 1. Estas reivindicaciones son por lo tanto también inventivas. La reivindicación 16 esta dirigida a un procedimiento para la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 11. Esta reivindicación es inventiva. La reivindicación 17 esta dirigida a un procedimiento para la preparación de los compuestos inventivos de acuerdo con la reivindicación 1. Esta última reivindicación también se considera como inventiva.

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},

U un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, 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,

V un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

W un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo difluorometilo o trifluorometilo,

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, 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,

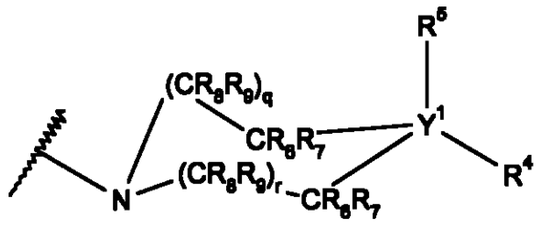
un grupo fenilo o piridinilo,

en donde los radicales heterocíclicos y grupos fenilo precedentemente mencionados, pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el esqueleto de 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, cicloalquilamino, dialquilamino, N-(cicloalquil)-alquil-amino, dicicloalquilamino, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, amino-alquilo C_{2-7}, alquilamino-alquilo C_{2-7}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, amino-iminometilo, alquil-carbonilo, alquil-

sulfonilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, N-alquilcarbonil-N-alquilamino, N-alquilsulfonil-N-alquil-amino, aminocarbonil-amino, alquil-aminocarbonilamino, di-alquilaminocarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilamino, dicicloalquilaminocarbonilamino, fenil-aminocarbonilamino, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, dialquil-aminocarbonilalquilo, aminocarbonil-aminoalquilo, alcoxicar-bonilo, alcoxicarbonil-alquilo o carboxialquilo,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, significa el grupo carboxi, aminometilo, alquilaminometilo o dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, 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, amino-carbonilaminometilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, carboxi-alquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcanoílo, ω-(dialquil-amino)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, saturado o una o varias veces insaturado, un grupo oxaza, tiaza, diaza o triaza de 5 a 10 miembros, un grupo azabiciclo- o diazabicicloalquilo-alquilo de 6 a 10 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo o 4-alquil-1-piperazinil-carbonilo, un grupo 1-alquil-4-piperidinilamino, 1-alquil-4-piperidinilaminocarbonilo o 1-alquil-4-piperidinilaminosul-fonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un

átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,
pudiendo estar reemplazado un grupo metileno en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados por un grupo carbonilo o sulfonilo,
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}, y/o
una vez con un grupo bencilo, alcanoílo, dialquilamino, fenilcarbonilo, piridinil-carbonilo, carboxi, carboxialcanoílo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con un grupo cicloalquilcarbonilo, azacicloalquilcarbonilo, diazacicloalquilcarbonilo u oxazacicloalquilcarbonilo, 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, alcoxi-

carbonilo, 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 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados por un grupo -NH- o -N(alquilo)- y uno o dos grupos metileno adicionales pueden estar reemplazados por grupos carbonilo,

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 un grupo 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}, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo,

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 pudiendo estar sustituido 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 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-butoxicarbonilo, 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, U, V, W, X, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera forma de realización,

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 pudiendo estar sustituido 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 de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, U, V, W, X, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado en la primera forma de realización, y

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 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, U, V, W, X, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado en la primera forma de realización, 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-1,4-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, U, V, W, X y R^1 están definidos como se ha mencionado en la primera forma de realización, y

R^2 significa el átomo de hidrógeno o

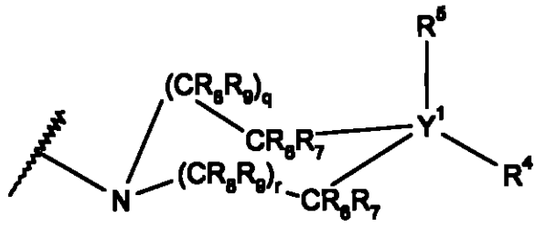
un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino,

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, 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,

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 hidroxi, amino, alquilamino, cicloalquil C_{3-6}-amino, N-(cicloalquil C_{3-6})-alquilamino o dialquilamino, un grupo alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino o N-(alquilsulfonil)-alquilamino,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, significa el grupo carboxi o dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, 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, saturado o insaturado una vez o varias veces, un grupo oxaza-, diaza- o triaza-cicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo azabiciclo- o diazabiciclo-alquilo de 7 a 9 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilamino o 1-alquil-4-piperidinilaminosulfonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,
un grupo metileno de los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados puede estar reemplazado por carbonilo o sulfonilo,
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 uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, y/o
con un grupo cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, bencilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi o carboxialquilo,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o alcoxicarbonilo o
cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre, o
R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan un anillo cicloalifático de 5 a 6 miembros, en el que uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados por un grupo -NH- o -N(metilo)-, y uno o dos otros grupos metileno pueden estar reemplazados por grupos carbonilo,
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}, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo,

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.

Una sexta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, U, V, W, X y R^1 están definidos como se ha mencionado en la primera forma de realización, y

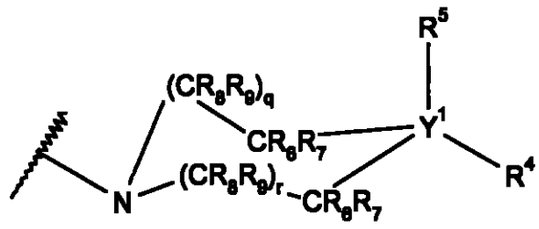
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

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 2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[4,5-d]azepin-6-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

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,

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, bencilo 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 hidroxi, carboxi, metilo, trifluorometilo, n-propilo, fenilo, p-tolilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, p-(3-dimetilaminopropil)-fenilo, amino, bencilo, terc.-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dietilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 5-aminopentilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-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, 1-metil-1-aza-biciclo-[3.2.1]oct-4-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 1-metil-piperidin-1-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperidin-4-ilo, 4-benciloxicarbonil-piperazin-1-ilo, 1-

etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, azetidin-1-ilo, 5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-dimetilaminometil-1-fenilo, 2,2,2-trifluoroetil-piperazin-1-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, piperidin-1-il-metilo, 1-metil-piperidin-4-il-amino, metilsulfonilamino, N-metilsulfonil-N-metilamino, N-(ciclopentil)-metilamino, 1,1-dioxo-λ^6-isotiazolidin-2-ilo, 2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-ilo, ciclohexilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-metil-imidazol-1-ilo, 4-metil-imidazol-1-ilo, 4-tiazol-2-ilo, 2,4-dimetil-imidazol-1-ilo, 4-imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-il-metilsulfonilo, 1H-imidazol-4-ilo, 4-etoxicarbonil-metil-piperazin-1-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-1-ilo, 4-terc.-butoxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperiidn-4-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo, 2-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 2-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo o 4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre, o

R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, representan un grupo 1-metil-piperidin-4-ilideno, ciclohexilideno o imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno,

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, un grupo carboxi o etoxicarbonilo,

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 significa un átomo de oxígeno, un grupo cianimino o fenilsulfonilimino,
X significa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,
U significa un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4} no 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,
V significa un grupo amino o hidroxi y
W significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo,

se les otorga una particular extraordinaria importancia a aquellos compuestos en los que

(i) A representa un átomo de oxígeno,
X representa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,
U significa un grupo metilo, etilo, alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4}, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y el grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,
V significa un grupo amino o hidroxi y
W significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo,

se les otorga una muy particular extraordinaria importancia a aquellos compuestos en los que

(iii) A significa un átomo de oxígeno,
X significa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,
U significa un grupo trifluorometilo o pentafluoroetilo,
V significa un grupo amino o hidroxi y
W significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo.

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, un grupo imino o metileno,
U un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} no 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,
V un grupo amino o hidroxi,
W un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo,
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 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 tilo o metoxi,

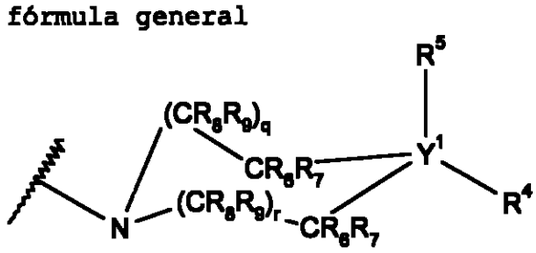
R^2 el átomo de hidrógeno o un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 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, 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 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 hidroxi, amino, alquilamino, cicloalquil C_{3-6}-amino, N-(cicloalquil C_{3-6})-alquilamino o dialquilamino, un grupo alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino o N-(alquilsulfonil)-alquilamino,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, el grupo carboxi o dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, 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, saturado o insaturado una o varias veces, un grupo oxaza-, diaza- o triaza-cicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo azabiciclo- o diazabiciclo-alquilo de 7 a 9 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilamino o 1-alquil-4-piperidinilaminosulfonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y

bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

un grupo metileno de los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados puede estar reemplazado por un grupo carbonilo o sulfonilo,

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 uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, en los que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, y/o

con un grupo cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, bencilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi o carboxi-alquilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o alcoxicarbonilo o,

cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre, o

R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan un anillo cicloalifático de 5 a 6 miembros, en el que uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados por un grupo -NH- o -N(metilo)- y uno o dos otros grupos metileno pueden estar reemplazados por uno o dos grupos carbonilo,

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}, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo,

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,

X un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,

U significa un grupo metilo, etilo, alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4}, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y el grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

V un grupo amino o hidroxi,

W un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo,

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-te-

trahidro-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,

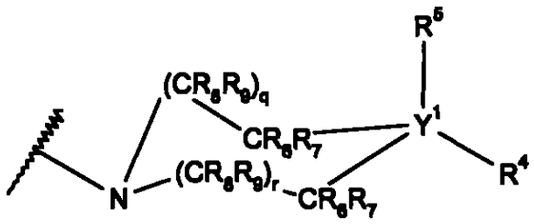
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

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 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, un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o 2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[4,5-d]diazepin-6-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,

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, bencilo 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 hidroxi, carboxi, metilo, trifluorometilo, n-propilo, fenilo, p-tolilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, p-(3-dimetilaminopropil)-fenilo, amino, bencilo, terc.-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dietilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 5-aminopentilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-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, 1-metil-1-aza-biciclo-[3.2.1]oct-4-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 1-metil-piperidin-1-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperidin-4-ilo, 4-benciloxicarbonil-piperazin-1-ilo, 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, azetidin-1-ilo, 5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-dimetilaminometil-1-fenilo, 2,2,2-trifluoroetil-piperazin-1-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, piperidin-1-il-metilo, 1-metil-piperidin-4-il-amino, metilsulfonilamino, N-metilsulfonil-N-metilamino, N-(ciclopentil)-metilamino, 1,1-dioxo-λ^6-isotiazolidin-2-ilo, 2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-ilo, ciclohexilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-metil-imidazol-1-ilo, 4-metil-imidazol-1-ilo, 4-tiazol-2-ilo, 2,4-dimetil-imidazol-1-ilo, 4-imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo,

1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-il-metilsulfonilo, 1H-imidazol-4-ilo, 4-etoxicarbonil-metil-piperazin-1-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-1-ilo, 4-terc.-butoxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo, 2-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 2-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo o 4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre, o

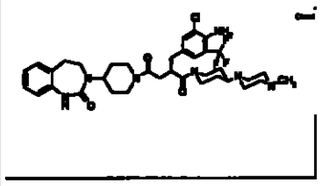
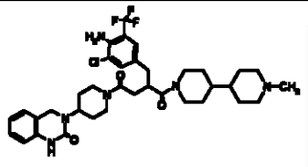
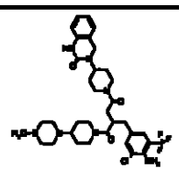
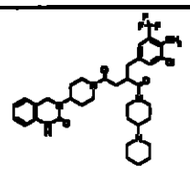
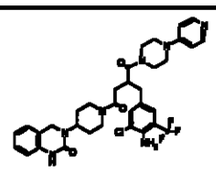
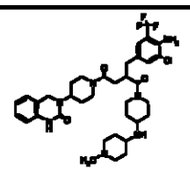
R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, representan un grupo 1-metil-piperidin-4-ilideno, ciclohexilideno o imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno,

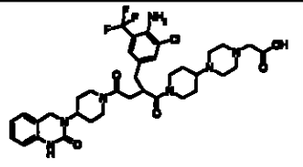
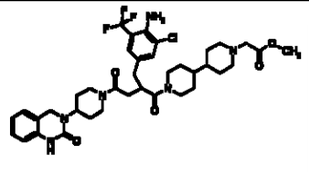
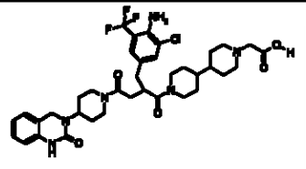
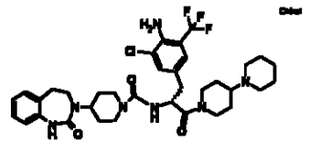
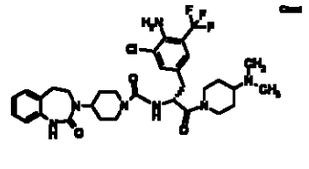
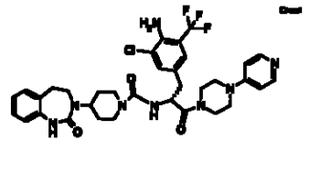
R^6 y R^7, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino y

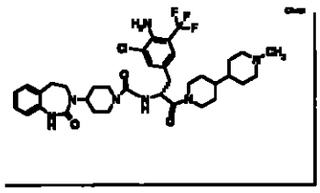
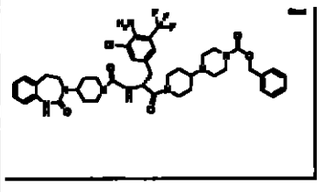
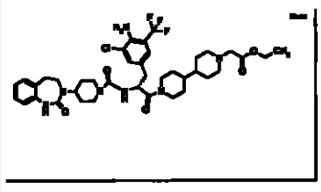
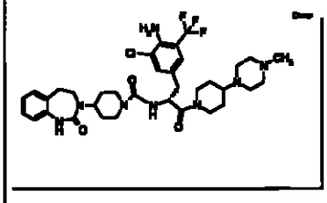
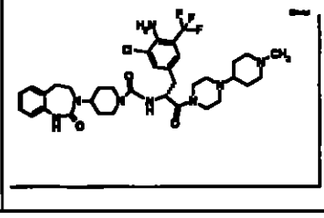
R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno, un grupo carboxi o etoxicarbonilo,

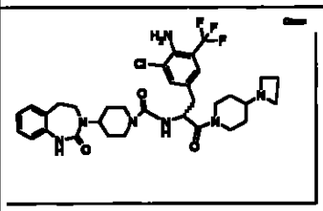
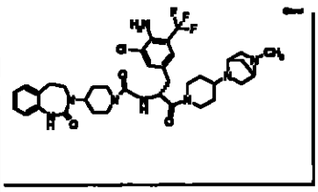
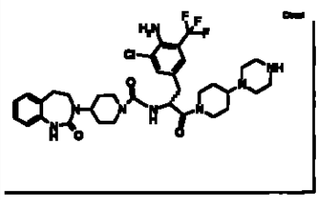
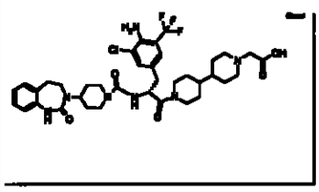
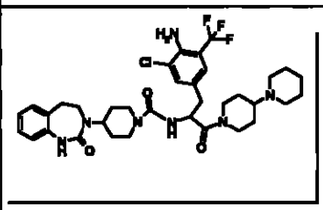
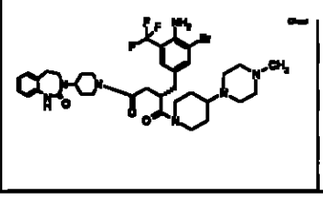
en donde todos los grupos alquilo precedentemente mencionados, así como los grupos alquilo presentes dentro de los otros radicales, si no se indica de otro modo, abarcan 1 a 7 átomos de carbono y pueden ser ramificados o no ramificados, y los radicales aromáticos y heteroaromáticos precedentemente mencionados 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.

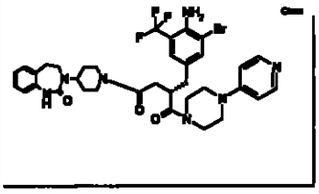
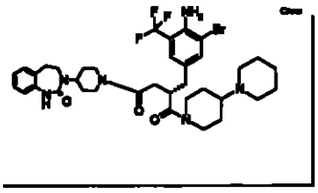
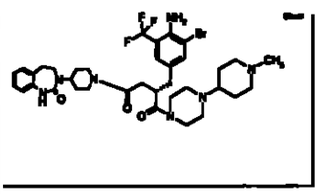
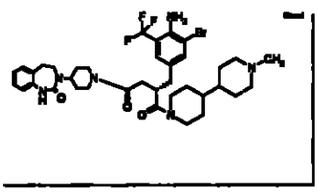
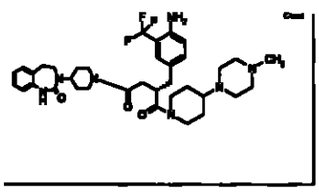
Como compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula general (I) anterior se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes:

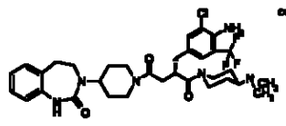
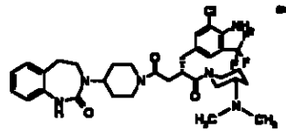
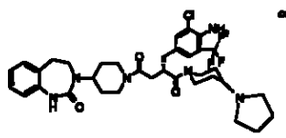
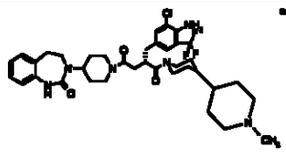
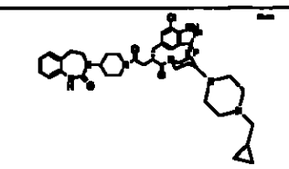
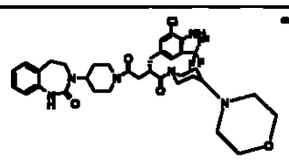
	Estructura	Nombre
(1)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(2)		2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-*2H*-*qu*inazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(3)		2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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
(4)		2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(5)		2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona
(6)		2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

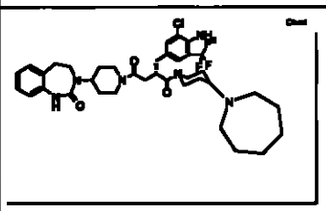
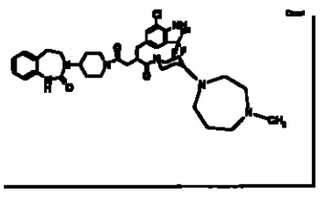
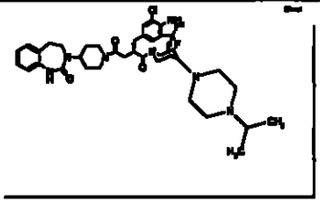
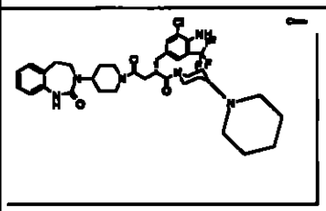
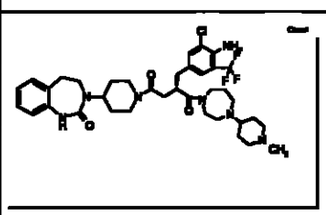
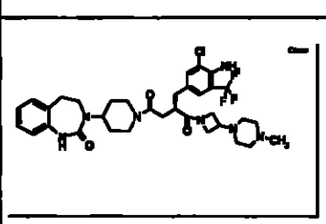
	Estructura	Nombre
(7)		Ácido [4-(1-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético
(8)		Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético
(9)		Ácido (1'-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético
(10)		[(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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
(11)		(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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
(12)		[(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-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

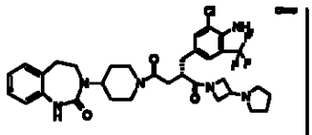
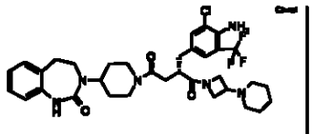
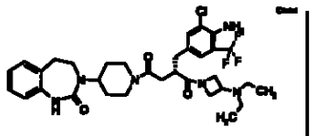
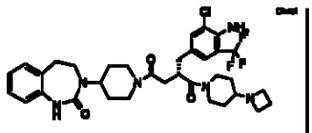
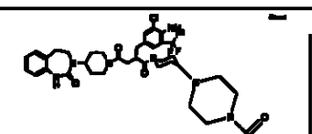
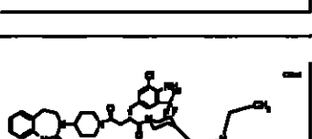
	Estructura	Nombre
(13)		[(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(14)		Éster bencílico de ácido 4-[1-((*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
(15)		Éster etílico de ácido [1'-((*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-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
(16)		{(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-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
(17)		{(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-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

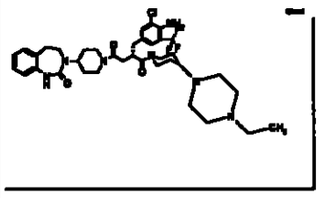
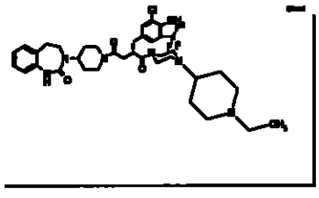
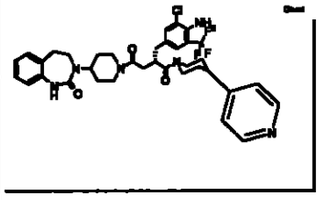
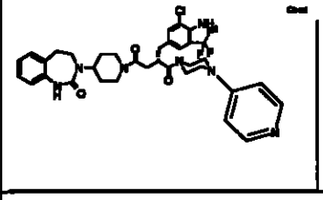
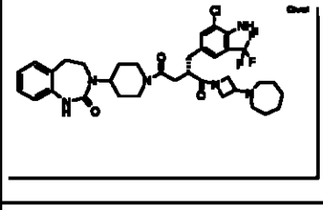
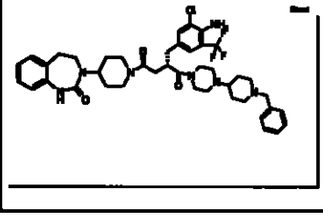
	Estructura	Nombre
(18)		[(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-triflúorometil-bencil)-2-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(19)		{(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(20)		[(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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
(21)		Ácido [1'-((*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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
(22)		[1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(23)		(*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-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-

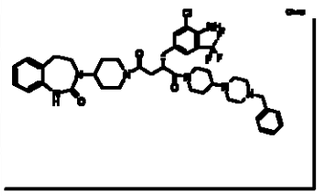
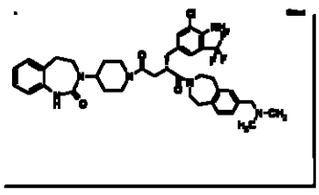
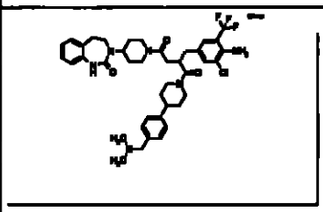
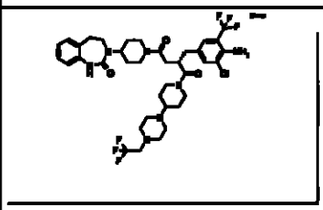
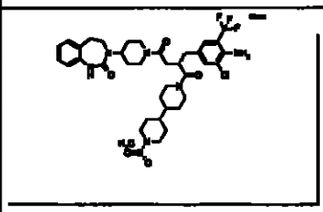
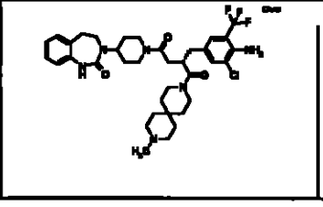
	Estructura	Nombre
		diona
(24)		(*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona
(25)		(*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(26)		(*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-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
(27)		(*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-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
(28)		(*S*)-2-(4-amino-3-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

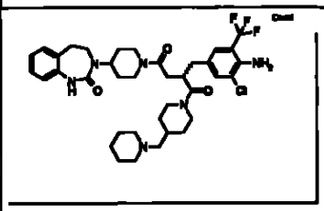
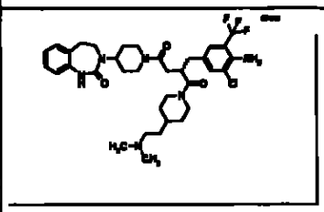
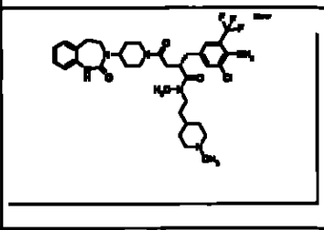
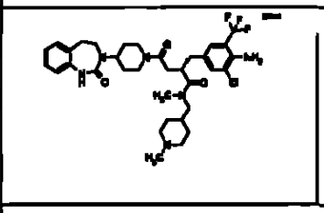
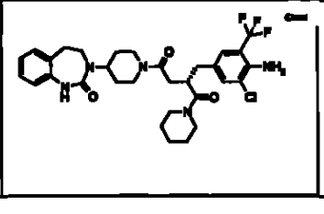
	Estructura	Nombre
(29)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(30)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(31)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(32)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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
(33)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-ciclopropilmetil-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
(34)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-morfolin-4-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

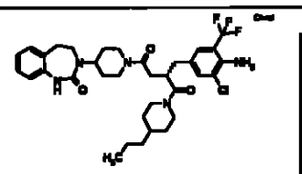
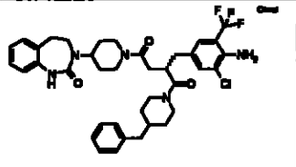
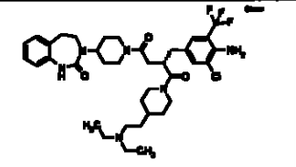
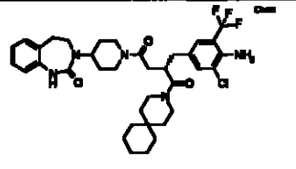
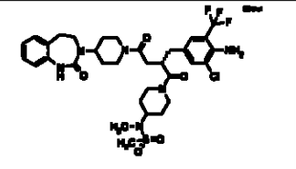
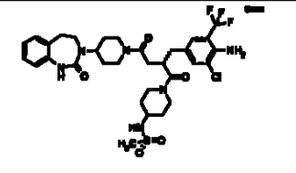
	Estructura	Nombre
(35)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(36)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(37)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(38)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(39)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(40)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

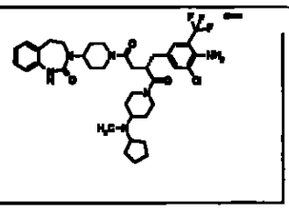
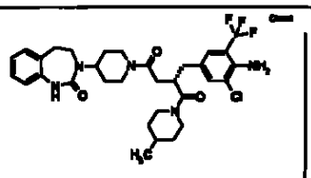
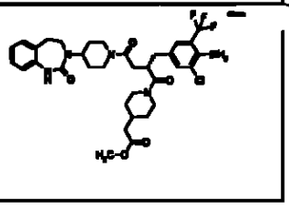
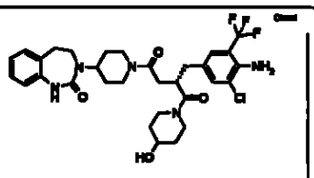
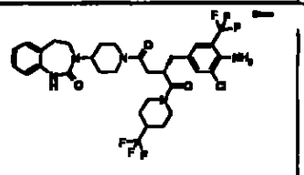
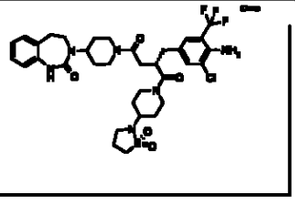
	Estructura	Nombre
(41)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-pirrolidin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona
(42)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona
(43)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(3-dietilamino-azetidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(44)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-azetidin-1-il-pipe-ridin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(45)		(*S*)-1-[4-(4-acetil-pipe-razin-1-il)-piperidin-1-il]-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(46)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

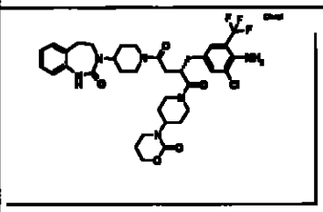
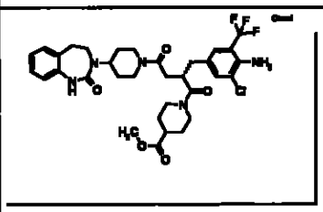
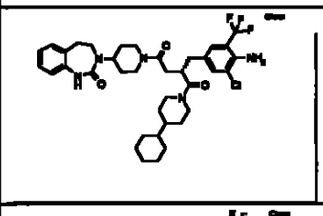
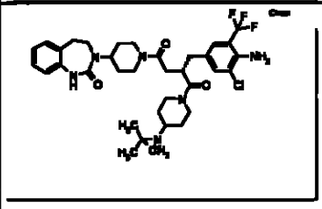
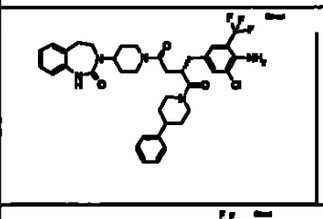
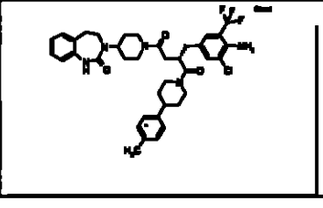
	Estructura	Nombre
(47)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(48)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-etil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(49)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-butan-1,4-diona
(50)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona
(51)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-perhidro-azepin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona
(52)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-bencil-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

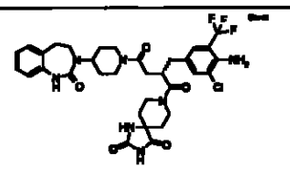
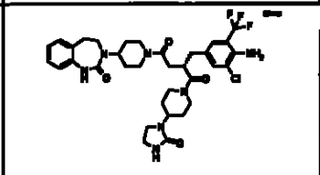
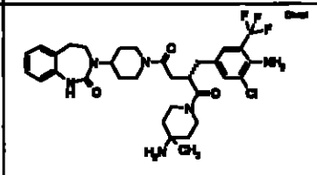
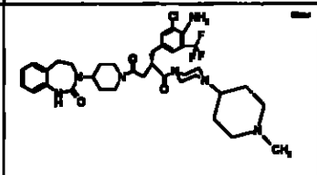
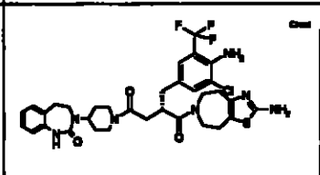
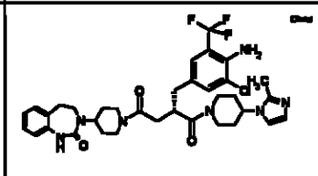
	Estructura	Nombre
(53)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(54)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benz-azepin-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(55)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-dimetilaminometil-fenil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(56)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-butan-1,4-diona
(57)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metanosulfonil-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
(58)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(9-metil-3,9-diaza-espiro-[5.5]undec-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-

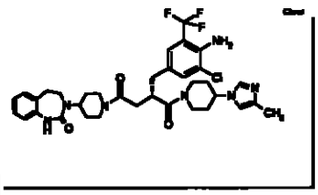
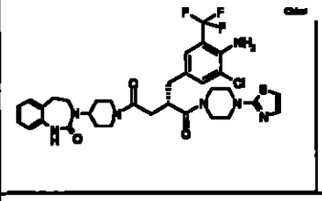
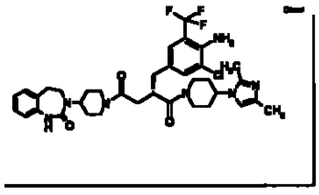
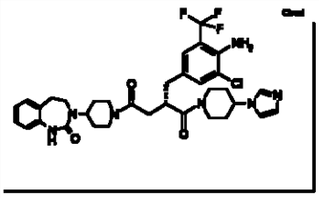
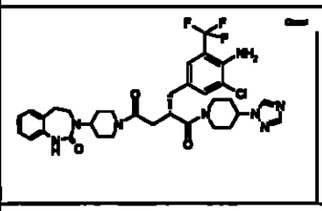
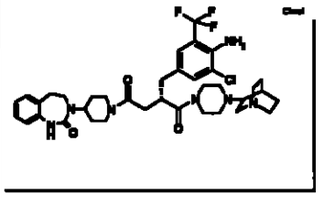
	Estructura	Nombre
		diona
(59)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperidin-1-ilmetil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(60)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(61)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-metil-*N*-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida
(62)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-metil-*N*-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida
(63)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-il-butan-1,4-diona

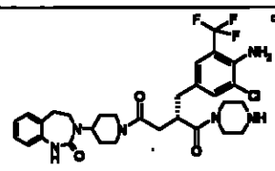
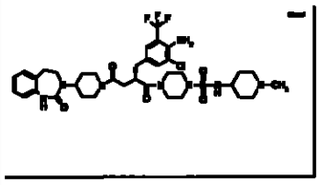
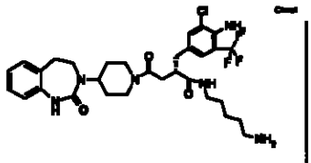
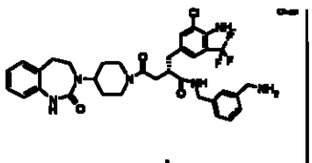
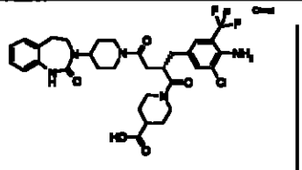
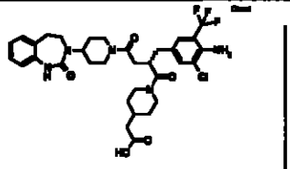
	Estructura	Nombre
(64)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-propil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(65)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-bencil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(66)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dietilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(67)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(3-aza-espiro[5.5]undec-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(68)		*N*-(1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-N-metil-metanosulfonamida
(69)		*N*-(1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-metanosulfonamida

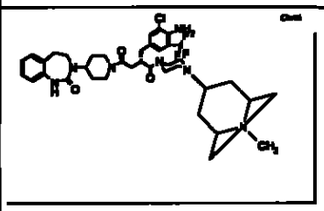
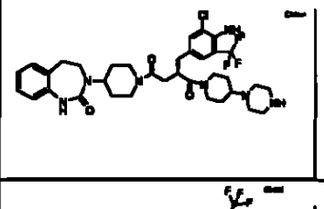
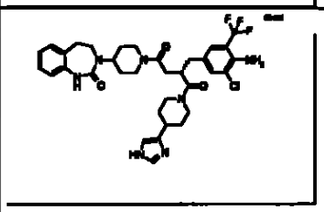
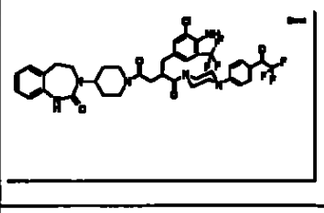
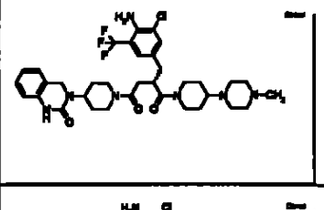
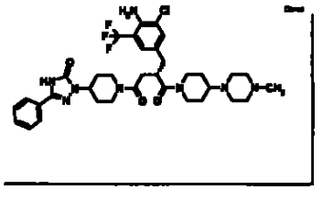
	Estructura	Nombre
(70)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(ciclopentil-metil-amino)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(71)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(72)		Éster metílico de ácido (1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-acético
(73)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(74)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(75)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1,1-dioxo-λ^6-isotiazolidin-2-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

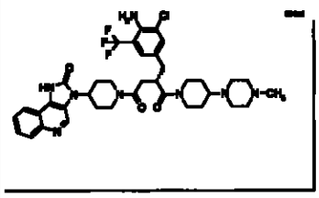
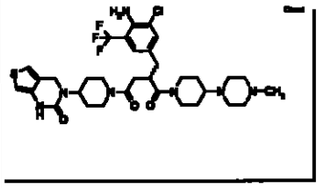
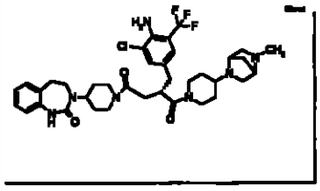
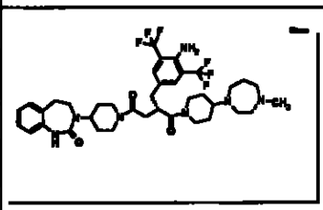
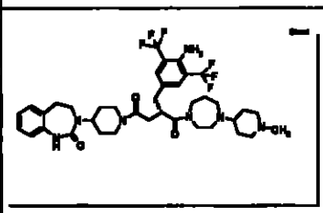
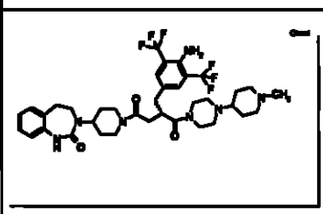
	Estructura	Nombre
(76)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(77)		Éster metílico de ácido 1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-carboxílico
(78)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-ciclohexil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(79)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-terc.-butilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(80)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-fenil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(81)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-*p*-tolil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

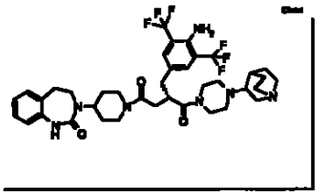
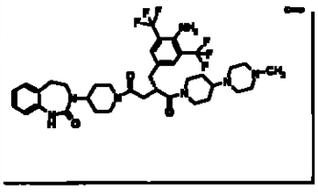
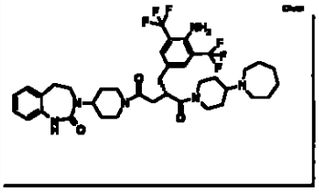
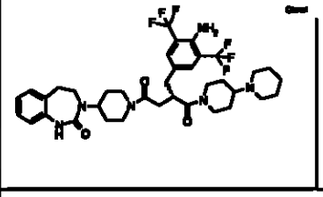
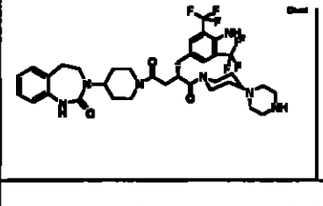
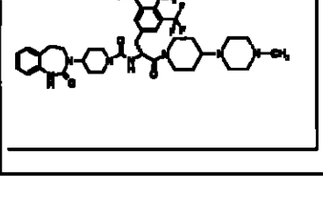
	Estructura	Nombre
(82)		8-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona
(83)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(84)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(85)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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
(86)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[4,5-d]azepin-6-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(87)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-metil-imidazol-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

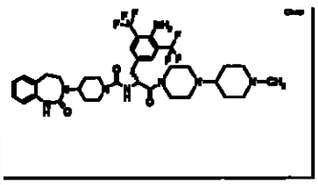
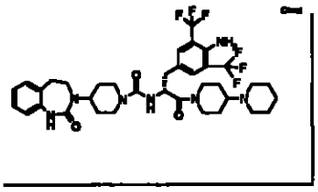
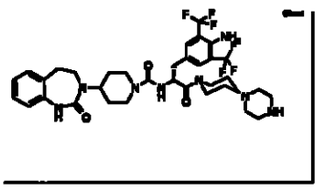
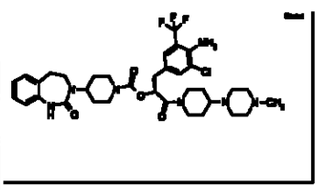
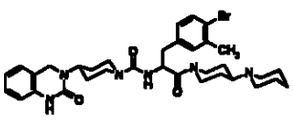
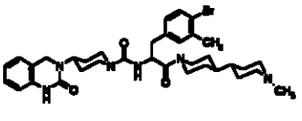
	Estructura	Nombre
(88)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(89)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona
(90)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2,4-dimetil-imidazol-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
(91)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-imidazol-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
(92)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-1,2,4-triazol-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(93)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]-oct-3-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

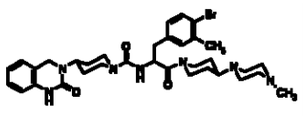
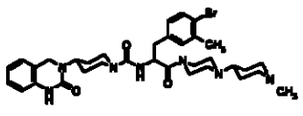
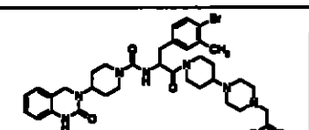
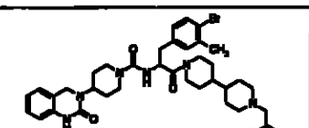
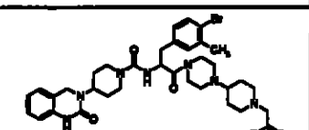
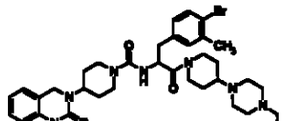
	Estructura	Nombre
(94)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperazin-1-il-butan-1,4-diona
(95)		(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperazin-1-sulfónico
(96)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-(5-amino-pentil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida
(97)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-aminometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida
(98)		Ácido 1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-carboxílico
(99)		Ácido (1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-acético

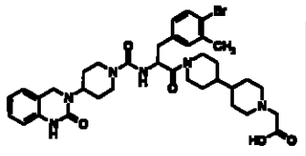
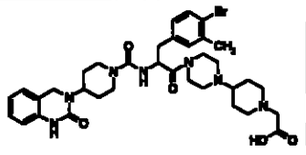
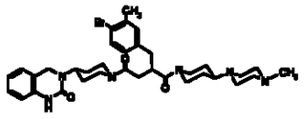
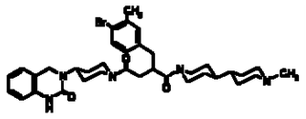
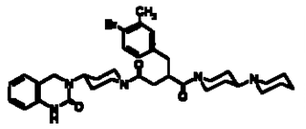
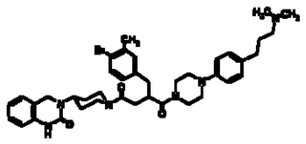
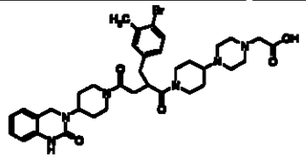
	Estructura	Nombre
(100)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(8-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(101)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(102)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-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
(103)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-il}-butan-1,4-diona
(104)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-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
(105)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

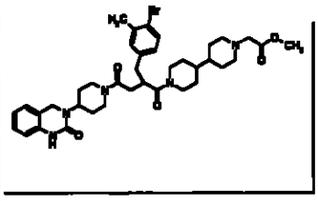
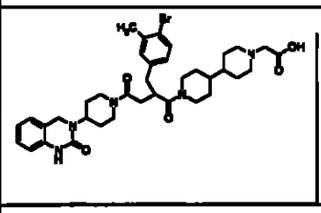
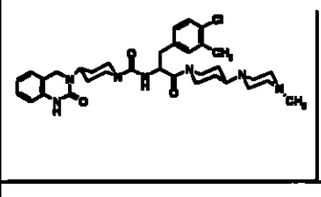
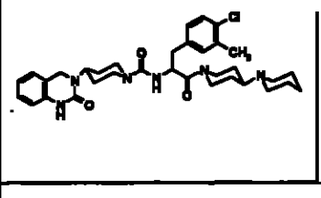
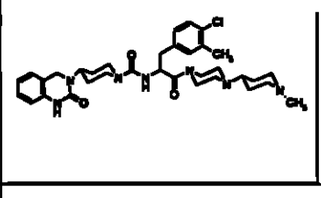
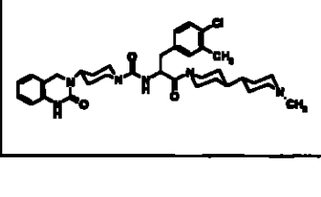
	Estructura	Nombre
(106)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(107)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(108)		(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-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
(109)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-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
(110)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(111)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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

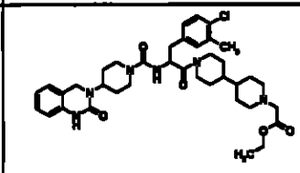
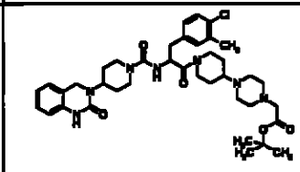
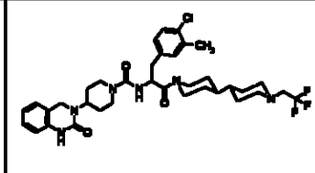
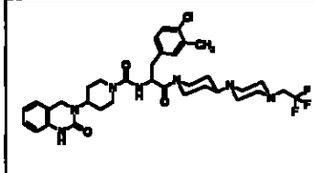
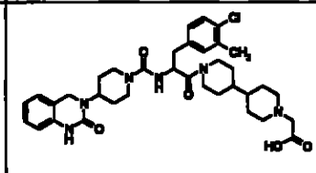
	Estructura	Nombre
(112)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]-oct-3-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(113)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(114)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(115)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiaze-pin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(116)		(*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona
(117)		{(*R*)-1-(4-amino-3,5-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

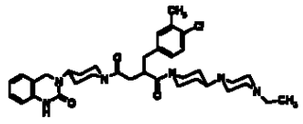
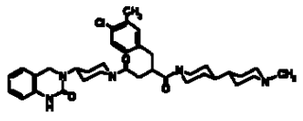
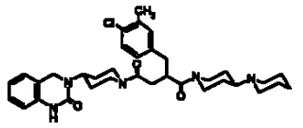
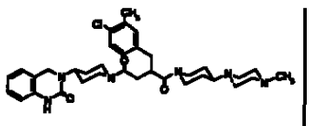
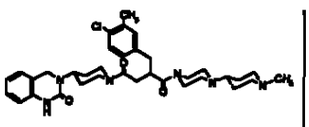
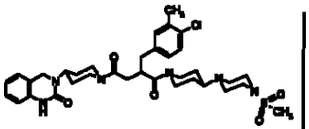
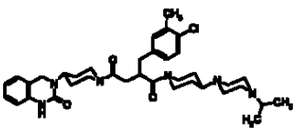
	Estructura	Nombre
(118)		{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(119)		[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(120)		[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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
(121)		Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-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-carbox
(122)		[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(123)		[1-(4-bromo-3-metil-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

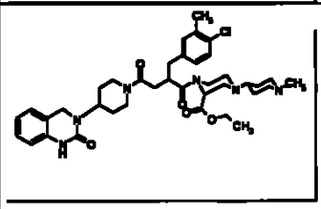
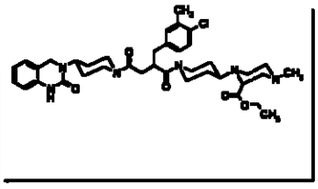
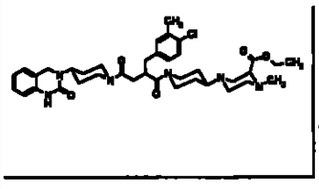
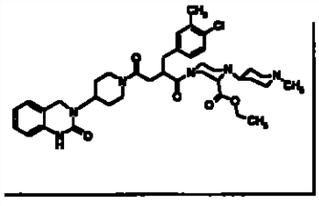
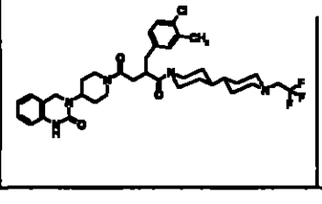
	Estructura	Nombre
(124)		{1-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(125)		{1-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(126)		Éster{4-[1-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-etílico de ácido acético
(127)		Éster [1'-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-etílico de ácido acético
(128)		Éster etílico de ácido {4-[4-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-etílico de ácido acético
(129)		Ácido {4-[1-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

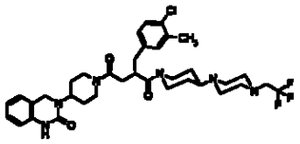
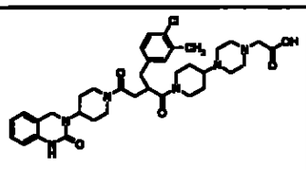
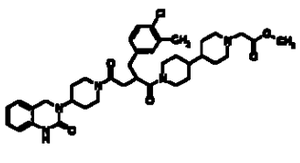
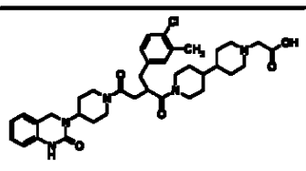
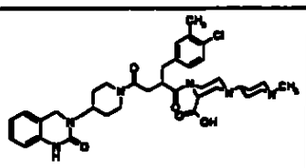
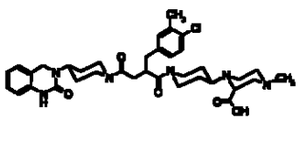
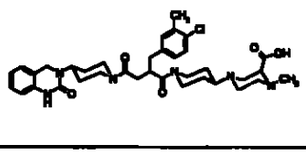
	Estructura	Nombre
(130)		Ácido [1'-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético
(131)		Ácido {4-[4-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-acético
(132)		2-(4-bromo-3-metil-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
(133)		2-(4-bromo-3-metil-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
(134)		1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(135)		2-(4-bromo-3-metil-bencil)-1-{4-[4-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-piperazin-1-il}-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(136)		Ácido [4-(1-(2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-

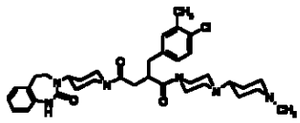
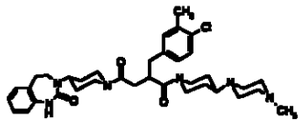
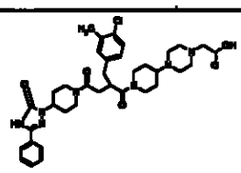
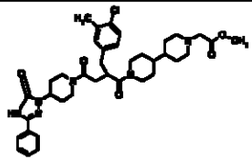
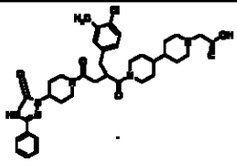
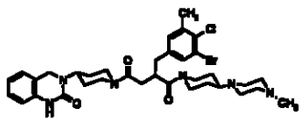
	Estructura	Nombre
		acético
(137)		Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético
(138)		Ácido (1'-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético
(139)		{1-(4-cloro-3-metil-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
(140)		[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(141)		{1-(4-cloro-3-metil-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
(142)		[1-(4-cloro-3-metil-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)-piperi-

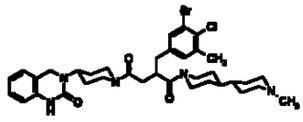
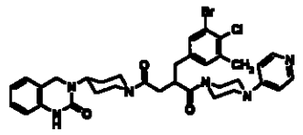
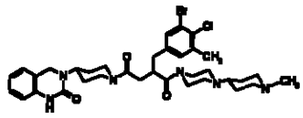
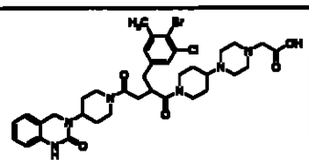
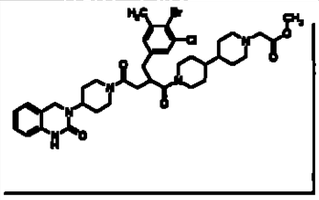
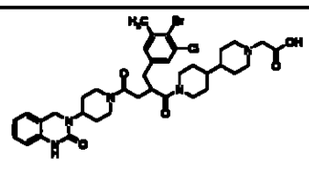
	Estructura	Nombre
		din-1-carboxílico
(143)		Éster etílico de ácido [1'-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']-bipiperidinil-1-il]-acético
(144)		Éster terc.-butílico de ácido{4-[1-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbo-nil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético
(145)		{1-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-oxo-2-[1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperi-din-1-carboxílico
(146)		(1-(4-cloro-3-metil-ben-cil)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-etil)-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperi-din-1-carboxílico
(147)		Ácido [1'-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbo-nil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

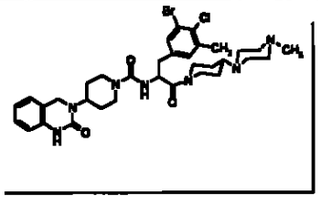
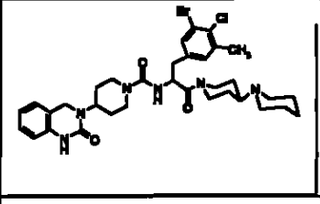
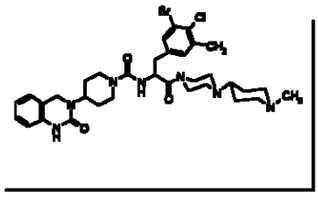
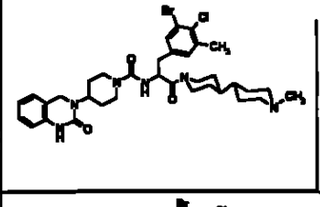
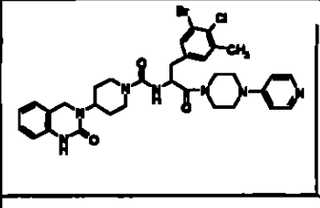
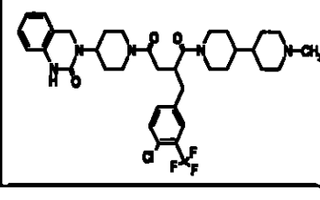
	Estructura	Nombre
(148)		2-(4-cloro-3-metil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(149)		2-(4-cloro-3-metil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(150)		1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(151)		2-(4-cloro-3-metil-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
(152)		2-(4-cloro-3-metil-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
(153)		2-(4-cloro-3-metil-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
(154)		2-(4-cloro-3-metil-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-

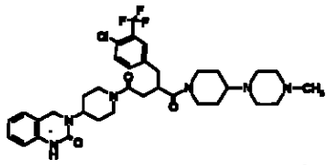
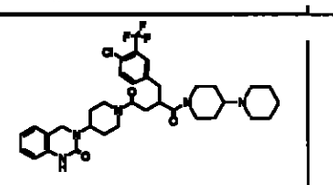
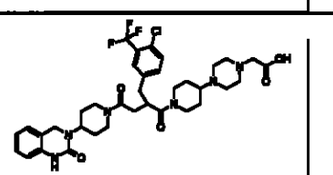
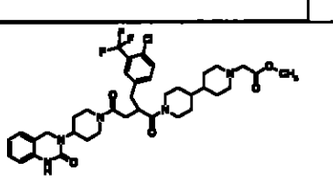
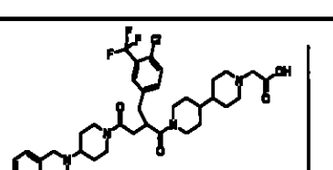
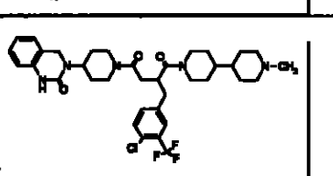
	Estructura	Nombre
		1,4-diona
(155)		Éster etílico de ácido 1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico
(156)		Éster etílico de ácido 1-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico
(157)		Éster etílico de ácido 4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-1-metil-piperazin-2-carboxílico
(158)		Éster etílico de ácido 4-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico
(159)		2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-[1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-butan-1,4-diona

	Estructura	Nombre
(160)		2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-butan-1,4-diona
(161)		Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético
(162)		Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)acético
(163)		Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']-bipiperidinil-1-il)-acético
(164)		Ácido 1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico
(165)		1-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico
(166)		Ácido 4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-1-metil-

	Estructura	Nombre
		piperazin-2-carboxílico
(167)		2-(4-cloro-3-metil-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
(168)		2-(4-cloro-3-metil-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
(169)		Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético
(170)		Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4,4'-bipiperidinil-1-il)-acético
(171)		Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4,4'-bipiperidinil-1-il)-acético
(172)		2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

	Estructura	Nombre
(173)		2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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
(174)		2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona
(175)		2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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
(176)		Ácido [4-(1-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético
(177)		Éster metílico de ácido (1'-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']-bipiperidinil-1-il)-acético
(178)		Ácido (1'-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

	Estructura	Nombre
(179)		{1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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
(180)		[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(181)		{1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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
(182)		[1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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
(183)		[1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(184)		2-(4-cloro-3-trifluorometil-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

	Estructura	Nombre
(185)		2-(4-cloro-3-trifluorometil-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
(186)		1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona
(187)		Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético
(188)		Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético
(189)		Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético
(190)		2-(4-cloro-3-trifluorometil-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

Chiral = quiral

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales,

teniendo una extraordinaria importancia los compuestos

(1) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-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,

(2) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(3) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(4) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(5) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(6) Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético,

(7) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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,

(8) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(10) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-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,

(11) Éster bencílico de ácido 4-[1-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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-carboxílico,

(12) Éster etílico de ácido [1'-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(13) {(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-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,

(14) {(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-1-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,

(15) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-azetidin-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,

(16) {(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-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,

(17) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(18) Ácido [1'-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(19) [1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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,

(20) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-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,

(21) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(22) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]- butan-1,4-diona,

(23) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperiidn-4-il)-piperazin-4-il)]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(24) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-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,

(25) (S)-2-(4-amino-3-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,

(26) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(27) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(28) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(29) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-ciclopropilmetil-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,

(30) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-morfolin-4-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,

(31) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-`piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(32) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-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,

(33) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-isopropil-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,

(34) (S)-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-butan-1,4-diona,

(35) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-6metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(36) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(37) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-pirrolidin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(38) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-

1-il]-1-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(39) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-azetidin-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,

(40) (S)-1-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-(4-aminó-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(41) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(42) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-etil-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,

(43) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-etil-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,

(44) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-4,4'-bipiridinil-1-il)-butan-1,4-diona,

(45) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(46) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-

(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-perhidro-azepin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(47) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-bencil-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,

(48) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-bencil-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,

(49) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(50) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-dimetilaminometil-fenil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(51) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-butan-1,4-diona,

(52) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metanosulfonil-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,

(53) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(9-

metil-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(54 (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperidin-1-il-metil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(55) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(56) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-N-metil-N-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida,

(57) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida,

(58) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dietilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(59) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(ciclopentil-metil-amino)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(60) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-

(1,1-dioxo-1,6-isotiazolidin-2-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,

(61) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-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,

(62) Éster metílico de ácido 1-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-carboxílico,

(63) 8-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona,

(64) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-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,

(65) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(66) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[4,5-d]azepin-6-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(67) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-

(2-metil-imidazol-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,

(68) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-imidazol-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,

(69) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(70) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2,4-dimetil-imidazol-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,

(71) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-imidazol-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,

(72) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-1,2,4-triazol-1-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(73) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-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,

(74) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-N-(5-amino-pentil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida,

(75) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-N-(3-aminometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida,

(76) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-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,

(77) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(78) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1H-imidazol-4-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,

(79) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(80) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(81) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(82) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-

dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(83) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-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,

(84) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-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,

(85) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(86) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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,

(87) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-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,

(88) (S)-2-(4-amino-3,5-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,

(89) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-

il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(90) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(91) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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,

(92) {(R)-1-(4-amino-3,5-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,

(93) {(R)-1-(4-amino-3,5-bis-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,

(94) [(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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,

(95) [(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-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,

(96) Éster (R)-1-(4-amino-3cloro-5-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,

(97) [1-(4-bromo-3-metil-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,

(98) {1-(4-bromo-3-metil-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,

(99) {1-(4-bromo-3-metil-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,

(100) 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-butan-1,4-diona,

(101) 1-[4,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(102) {1-(4-cloro-3-metil-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,

(103) {1-(4-cloro-3-metil-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,

(104) [1-(4-cloro-3-metil-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,

(105) 2-(4-cloro-3-metil-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,

(106) 2-(4-cloro-3-metil-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) 2-(4-cloro-3-metil-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) 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

(109) 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

(110) 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

(111) {1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

(112) {1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

(113) [1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

(114) 2-(4-cloro-3-trifluorometil-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,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales, y teniendo una particular extraordinaria importancia los compuestos

(1) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-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,

(2) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(3) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(4) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(5) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(6) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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,

(7) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(8) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(9) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-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,

(10) Éster etílico de ácido [1'-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(11) {(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-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,

(12) {(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-1-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-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-azetidin-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,

(14) {(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-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,

(15) [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(16) Ácido [1'-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(17) [1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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,

(18) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-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,

(19) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(20) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]- butan-1,4-diona,

(21) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperiidn-4-il)-piperazin-4-il)]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(22) (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-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,

(23) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(24) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(25) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-ciclopropilmetil-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,

(26) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-`piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(27) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-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,

(28) (S)-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-butan-1,4-diona,

(29) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-6metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-

1-il]-butan-1,4-diona,

(30) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(31) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-azetidin-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,

(32) (S)-1-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(33) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(34) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-etil-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,

(35) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-etil-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,

(36) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-4,4'-bipiridinil-1-il)-butan-1,4-diona,

(37) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(38) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-bencil-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,

(39) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metanosulfonil-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,

(40) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(9-metil-3,9-diaza-espiro[5.5]undec-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(41) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperidin-1-il-metil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(42) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(43) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-N-metil-N-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida,

(44) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-N-

metil-N-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida,

(45) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dietilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(46) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-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,

(47) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-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,

(48) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(49) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-metil-imidazol-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,

(50) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-imidazol-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,

(51) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-

(2,4-dimetil-imidazol-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,

(52) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-imidazol-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,

(53) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-1,2,4-triazol-1-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona,

(54) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-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,

(55) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-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,

(56) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(57) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1H-imidazol-4-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,

(58) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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,

(59) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(60) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(61) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(62) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-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,

(63) (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-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,

(64) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(65) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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,

(66) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-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,

(67) (S)-2-(4-amino-3,5-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,

(68) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona,

(69) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona,

(70) (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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,

(71) {(R)-1-(4-amino-3,5-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,

(72) {(R)-1-(4-amino-3,5-bis-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,

(73) [(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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,

(74) [(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-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,

(75) Éster (R)-1-(4-amino-3cloro-5-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,

(76) [1-(4-bromo-3-metil-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,

(77) {1-(4-bromo-3-metil-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,

(78) {1-(4-bromo-3-metil-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,

(79) {1-(4-cloro-3-metil-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,

(80) {1-(4-cloro-3-metil-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,

(81) {1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

(82) {1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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,

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales.

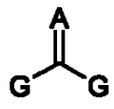
Los compuestos de la fórmula general (I) se preparan según métodos en principio conocidos. Los siguientes procedimientos se han acreditado particularmente para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención:

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 R^2 y R^3 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

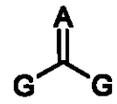


, (IV)

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, triclorometoxi o el grupo 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, con la condición de que X represente el grupo NH, o

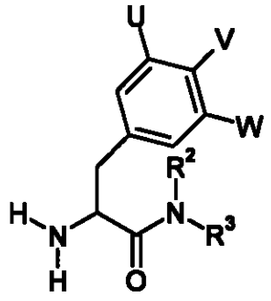
(ii) con derivados de ácidos carbónicos de la fórmula general



, (IV)

en la que A representa el átomo de oxígeno y G 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)

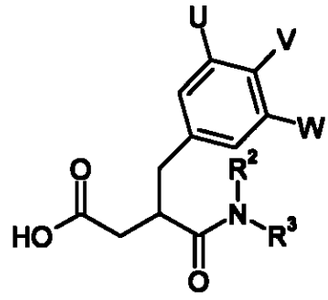
en la que en la que X significa el átomo de oxígeno o un grupo -NH, y U, V, W, R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con la condición de que R^2 y R^3 no contengan ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna función amino alifática, primaria o secundaria libre u otras funciones hidroxi libres.

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-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).

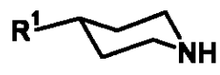
(b) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que X significa el grupo metileno y R^1 a R^3 están definidos como se ha mencionado al comienzo, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función amino alifática, primaria o secundaria libre:

acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general



, (VI)

en la que U, V, W, 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.

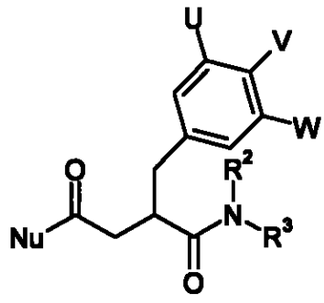
El acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente con el empleo de procedimientos conocidos por la Química de los Péptidos (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2), empleándose, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (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-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 (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



, (VII)

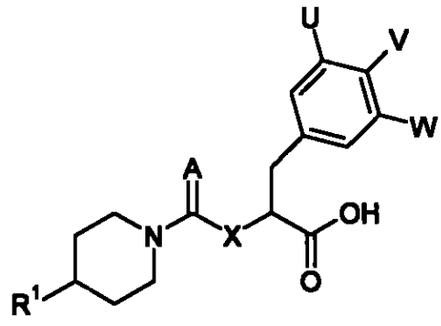
en la que U, V, W, R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con la condición de que R^2 y R^3 no contengan ninguna amina primaria o secundaria libre y Nu significa un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfoniloxi con 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 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 -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)

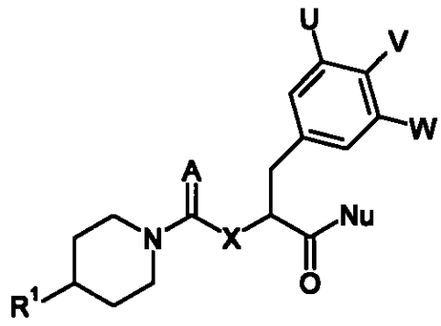
en la que todos los radicales están definidos como se menciona al comienzo, con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, con la condición de que estos grupos no contengan ninguna función ácido carboxílico libre y/o ninguna otra función 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 +301C,

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 trisustituido 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

+120IC, preferiblemente entre -10IC y +30IC, 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-di-azabiciclo[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.

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.

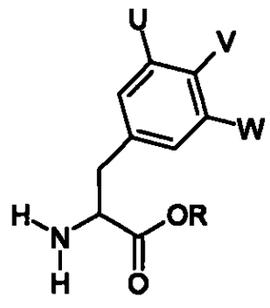
Según un procedimiento habitual para la separación de isómeros, el racemato de un compuesto de la fórmula general (I) se hace reaccionar con uno de los ácidos o bases ópticamente activos precedentemente indicados en cantidad equimolar en un disolvente, y las sales cristalinas, diastereoisómeras y ópticamente 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

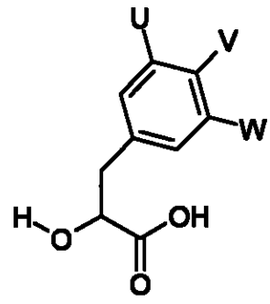


, (X)

en la que U, V y W 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

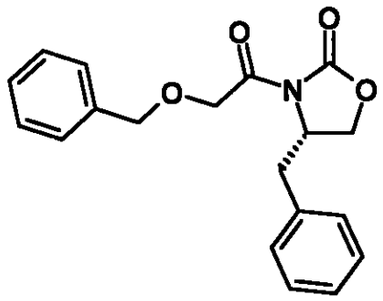


, (XI)

en la que U, V y W 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.

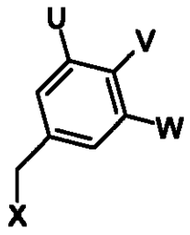
Con la condición de que V no represente el grupo amino o metilamino, se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (XI) mediante diazotización de compuestos de la fórmula general (X) con un reactivo de diazotización adecuado, preferiblemente nitrito de sodio en un medio ácido. En el caso de 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), en la que U, V y W están definidos como se menciona al comienzo, consiste en la alquilación del compuesto



, (XII)

con cloruros de bencilo, bromuros de bencilo o yoduros de bencilo correspondientemente sustituidos de la fórmula general (XIII)



, (XIII)

en la que U, V y W están definidos como se menciona al comienzo, y 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 abarcados por por el objeto de esta invención se encuentran los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, en los 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 ánalisis (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-

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

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 aceclofenac, 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 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:

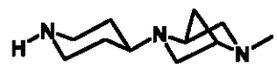
abs.	absoluto
Boc	terc.-butoxicarbonilo
CDI	N,N-carbonidiimidazol
CDT	1,1'-carbonildi-(1,2,4-triazol)
Cyc	ciclohexano
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	éster etílico de ácido acético
EtOH	etanol
semiconc.	semiconcentrado
HCl	ácido clorhídrico
HOAc	ácido acético
HOBt	1-hidroxibenzotriazol-hidrato
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
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Prescripciones para la preparación de las aminas utilizadas (compuestos de partida)

Ejemplo A1

2-metil-5-piperidin-4-il-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

(Ejemplos 7.9 y 10.79)



A1a 2-(1-bencil-piperidin-4-il)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

A una solución de 2,38 ml (12,7 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ona y 3,5 g (12,77 mmol) de 2-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano en 100 ml de MeOH se añadieron 0,73 ml (12,7 mmol) de ácido acético, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Bajo una corriente de nitrógeno se añadieron 0,99 g (15,0 mmol) de $NaBH_3CN$, y la solución de reacción se continuó agitando durante una noche a TA. Se acidificó con 7 ml de HCl conc., se agitó durante 1 h a TA y después se concentró i. vac. El residuo se mezcló con 200 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se extrajo dos veces en cada caso con 200 ml de DCM, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 10:85:5).

Rendimiento: 2,1 g (58% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 286$

R_f = 0,15 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

A1b 2-metil-5-piperidin-4-il-2,5-diaza-biciclo-[2.2.1]heptano

Una solución de 2,1 g (7,36 mmol) de 2-(1-bencil-piperidin-4-il)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano en 100 ml de MeOH y se mezcló con 500 mg de Pd al 10%/C y se hidrogenó durante 3 h a TA y 3,5 kg/cm^2 de H_2. El catalizador se filtró con succión y el disolvente se eliminó i.vac. El producto se utilizó sin purificación para reacciones ulteriores.

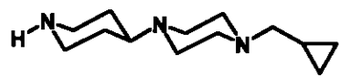
Rendimiento: 1,4 g (97% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 196$

R_f = 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

Ejemplo A2

1-ciclopropilmetil-4-piperidin-4-il-piperazina (Ejemplo 10.4)



A2a Éster terc.-butílico de ácido 4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 1,71 g (5,0 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico y 0,75 ml (10,0 mmol) de ciclopropancarbaldehído en 100 ml de EtOH se añadieron a TA en 4 porciones 1,26 g (20,0 mmol) de $NaBH_3CN$ y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac., el residuo se recogió en solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotamiento con EtOAc, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:0,5).

Rendimiento: 1,36 g (84% del teórico)

EI: $(M)^+ = 323$

A2b 1-ciclopropilmetil-4-piperidin-4-il-piperazina

A una solución de 1,36 g (4,2 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 30 ml de DCM se añadieron 5 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. La solución de reacción se concentró i.vac., el residuo se mezcló con dietiléter, el precipitado se filtró con succión y se secó. El producto precipitó en forma de sal tris-trifluoroacetato.

Rendimiento: 1,86 g (78% del teórico)

EI: $(M)^+ = 223$

Ejemplo A3

4-azetidin-1-il-piperidina (Ejemplo 10.15)

A3a 4-azetidin-1-il-1-bencil-piperidina

A una solución de 3,0 ml (16,45 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ona y 1,0 g (17,51 mmol) de azetidina en 100 ml de DCM se añadió 1,0 ml (17,49 mmol) de ácido acético, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Bajo enfriamiento con hielo se añadieron en 4 porciones en el espacio de 1 h, 6,0 g (39,55 mmol) de $NaBH(OAc)_3$, y la solución de reacción se continuó agitando durante una noche a TA. Se mezcló con solución de K_2CO_3 al 15% y se continuó agitando otra hora, se añadieron 200 ml de EtOAc y la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a MeOH/NH_3 9:1).

Rendimiento: 3,2 g (84% del teórico)

EI: $(M)^+ = 230$

R_f = 0,57 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

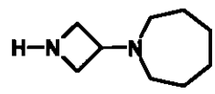
A3b 4-azetidin-1-il-piperidina

Una solución de 3,2 g (13,89 mmol) de 4-azetidin-1-il-1-bencil-piperidina en 50 ml de MeOH se mezcló con 500 mg de Pd al 10%/C y se hidrogenó a TA y 3 bar de H_2 durante 7,5 h. El catalizador se filtró con succión y el disolvente se eliminó i.vac. El producto se utilizó sin purificación para reacciones ulteriores.

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)

Ejemplo A4

1-azetidin-3-il-perhidro-azepina (Ejemplo 10.22)



A4a 1-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-perhidro-azepina

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron 31,7 g (320 mmol) de perhidro-azepina a una solución de 31,7 g (100 mmol) de éster 1,1-dibencil-azetidin-3-ílico de ácido metanosulfónico en 200 ml de DMF, y la mezcla se agitó durante 7 días a 50ºC. La solución de reacción se mezcló con 1 l agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAC y las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía dos veces (gel de sílice, 1º columna: DCM/MEOH/NH_3 19:1:0,025 y 2º columna: terc.-butil-metil-éter).

Rendimiento: 22,2 g (69% del teórico)
R_f = 0,82 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 19:1:0,025)

A4b 1-azetidin-3-il-perhidro-azepina

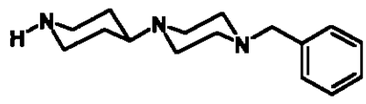
A una solución de 22,0 g (68,6 mmol) de 1-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-perhidro-azepina en 400 ml de MeOH y 69 ml de HCl 2 N se añadieron 5 g de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a 45ºC hasta la absorción teórica

de H_2 (3 h). Después de la filtración, el disolvente se eliminó i. vac. y el producto, que precipitaba en forma de bis-hidrocloruro, se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 15,5 g (100% del teórico)
Punto de fusión: 205-2201C
R_f = 0,08 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo A5

1-bencil-4-piperidin-4-il-piperazina (Ejemplo 10.24)



A5a Éster terc.-butílico de ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de 66,7 ml (381 mmol) de 1-bencil-piperazina y 75,8 g (380 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico en 1 l de THF se ajustó con ácido acético glacial a un valor del pH de 5 y luego se añadieron en porciones, bajo enfriamiento con hielo y en el espacio de 2 h, 100 g (448 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se alcalinizó cuidadosamente con solución de K_2CO_3 2,2 M, se agitó durante 1 h, se extrajo hasta agotamiento con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 114 g (83% del teórico)
ESI-MS: $(M+Na)^+$ = 382

R_f = 0,74 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

A5b 1-bencil-4-piperidin-4-il-piperazina

A una solución de 5 g (13,91 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 200 ml de DCM se añadieron 20 ml de TFA, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac., el residuo se mezcló con 200 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se extrajo tres veces en cada caso con 100 ml de DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente se obtuvo el producto deseado, que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

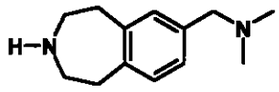
Rendimiento: 2,9 g (80% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 260

R_f = 0,58 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 70:25:5)

Ejemplo A6

Dimetil-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilmetil)-amina (Ejemplo 10.25)



A6a 1-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

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 $NaBH(OAc)_3$, 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 y 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 deseado, 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)

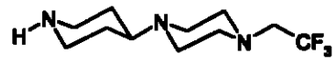
A6b Dimetil-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilmetil)-amina

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-trifluoro-etanona en 50 ml de MeOH se añadieron 50 ml de agua y 8,5 g (61,51 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. y 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)

Ejemplo A7

1-piperidin-4-il-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina (Ejemplo 10.27)



A7a 1-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

A una solución, enfriada a 0ºC, de 15,0 g (57,83 mmol) de 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazina y 20,1 ml (145 mmol) de trietilamina en 200 ml de DCM se añadió gota a gota una solución de 8,21 ml (57,83 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético en 40 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. Se mezcló con agua, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el producto bruto se hizo reaccionar ulterioremente sin purificación.

Rendimiento: 8,3 g (40% del teórico)
ESI-MS: $(M)^+ = 205$
R_f = 0,48 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

A7b 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina

A una solución de 1,0 g (2,81 mmol) de 1-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en 9 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de THF se añadieron 0,53 g (14,07 mmol) de $NaBH_4$, y luego a la suspensión resultante se añadió gota a gota, en el espacio de 10 min, una solución de 1,08 ml (14,07 mmol) de TFA en 10 ml de 1,4-dioxano. La solución de reacción se calentó durante 5 h a reflujo, se descompuso después del enfriamiento con agua y se concentró i.vac. El residuo obtenido se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 0,41 g (43% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 342$
R_f = 0,45 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3

80:20:2)

A7c 1-piperidin-4-il-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina

A una solución de 0,41 g (1,20 mmol) de 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina en 30 ml de MeOH se añadieron 50 mg de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y 3 bar de H_2 durante 2,5 h. Para completar la reacción, se añadió una pizca de $Pd(OH)_2$ y se hidrogenó durante otras 1,5 h. Después de filtrar con succión el catalizador y de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 0,28 g (94% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 252$

R_f = 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Ejemplo A8

Metil-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-amina (Ejemplo 10.32)

A8a N,N-dimetil-2-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida

Una solución de 9,3 g (50 mmol) de éster etílico de ácido N-metilpiperidinil-4-acético en 50 ml de solución de metilamina acuosa al 40% se agitó durante 15 h a 80ºC en un tubo de bomba. El disolvente se eliminó i.vac. y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó i.vac.

Rendimiento: 4,7 g (55% del teórico)

R_f = 0,53 (gel de sílice, DCM/MeOH 21:1)

A8b Metil-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-amina

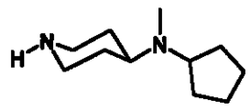
A una solución de 1,1 g (30 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de dietiléter se añadieron gota a gota 3,1 g (20 mmol) de N,N-dimetil-2-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida en 40 ml de THF. La mezcla se calentó durante 2 h a reflujo y luego se agitó durante una noche a TA. Después de la adición de agua, NaOH 6 N y de nuevo de agua, la solución se agitó durante 30 min. Después de la filtración, el disolvente se eliminó i.vac. El residuo se disolvió en dietiléter, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó i.vac.

Rendimiento: 2,5 g (80% del teórico)

R_f = 0,29 (Alox, DCM/MeOH 21:1)

Ejemplo A9

Ciclopentil-metil-piperidin-4-il-amina (Ejemplo 10.41)



A9a (1-bencil-piperidin-4-il)-ciclopentil-metil-amina

A una solución de 6,5 g (31,8 mmol) de (1-bencil-piperidin-4-il)-metil-amina y 2,7 g (32,0 mmol) de ciclopentanona en 200 ml de THF se añadieron 6,0 ml (105 mmol) de ácido acético glacial, y la mezcla de reacción se calentó durante 10 min a 55IC. Después de enfriar hasta 15IC, se añadieron en porciones 10,6 g (50,0 mmol) de $NaBH(OAc)_3$, y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. Para la compleción de la reacción, se añadieron de nuevo 3,0 g (14,2 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y se agitó durante otras 5 h a TA. Se añadieron cuidadosamente 100 ml de agua, se ajustó un valor del pH alcalino con Na_2CO_3, se extrajo hasta

agotamiento con dietiléter, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y concentraron i. vac. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice
EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,3).

Rendimiento: 5,0 g (58% del teórico)
EI: $(M)^+$ = 272
R_f = 0,6 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,3)

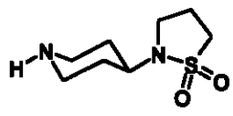
A9b Ciclopentil-metil-piperidin-4-il-amina

A una solución de 5,0 g (18,35 mmol) de (1-bencil-piperidin-4-il)-ciclopentil-metil-amina en 100 ml de MeOH se añadieron 1,0 g de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y 5 bar de H_2 durante 3 h. Después de filtrar con succión el catalizador y eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 3,0 g (90% del teórico)
R_f = 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 9:1:0,4)

Ejemplo A10

4-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-piperidina (Ejemplo 10.46)



10a 1-bencil-4-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-piperidina

A una solución de 19,0 g (100 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ilamina y 27,2 g (197 mmol) de K_2CO_3 en 200 ml

de acetonitrilo, se añadió gota a gota a TA cloruro de 3-cloro-propan-1-sulfonilo. La solución de reacción se dejó reposar durante una noche. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se recogió en 120 ml de EtOH y se mezcló con 6,2 g (111 mmol) de KOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y, después del enfriamiento, se acidificó con HCl. El precipitado se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 15,4 g (46% del teórico)
Punto de fusión: 255-257ºC

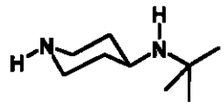
A10b 4-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-piperidina

Análogamente al Ejemplo 17d, a partir de 16,5 g (56,1 mmol) de 1-bencil-4-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-piperidina se preparó el producto.

Rendimiento: 8,5 g (74% del teórico)
Punto de fusión: 89-92ºC
R_f = 0,13 (gel de sílice, DCM/MeOH 8:2)

Ejemplo A11

Terc.-butil-piperidin-4-il-amina (Ejemplo 10.50)



A11a (1-bencil-piperidin-4-il)-terc.-butil-amina

Bajo una atmósfera de argón, a una solución, enfriada hasta 0ºC, de 24,1 ml (130 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ona y 55 ml (519 mmol) de terc.-butilamina en 200 ml de tolueno, se añadió gota a gota una solución de 8,6 ml (78 mmol) de $TiCl_4$ en 100 ml de tolueno, de modo que la temperatura interna no superara 15ºC. La mezcla de reacción se agitó

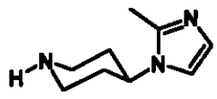
durante una noche a TA, el precipitado resultante se filtró con succión y la solución remanente se hidrogenó hasta la absorción teórica de H_2 después de la adición de 65 mg de óxido de platino. Después de finalizada la hidrogenación, se añadieron a la suspensión 160 ml de solución de NaOH 2 N, se filtró, la fase orgánica se separó, la solución acuosa se extrajo tres veces con tolueno y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.
Rendimiento: 13,9 g (43% del teórico)

A11b Terc.-butil-piperidin-4-il-amina

A una solución de 13,9 g (56,0 mmol) de (1-bencil-piperidin-4-il)-terc.-butil-amina en 140 ml de MeOH se añadieron 1,5 g de Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA hasta la absorción teórica de H_2 (2 h). Después de filtrar con succión el catalizador y de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.
Rendimiento: 8,3 g (95% del teórico)

Ejemplo A12

4-(2-metil-imidazol-1-il)-piperidina (Ejemplo 10.58)



A12a Éster terc.-butílico de ácido 4-(2-metil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2,0 g (21,92 mmol) de 2-metil-1H-imidazol en 20 ml de DMF se

añadieron a TA en porciones, 1,0 g (22,92 mmol) de NaH (al 55% en aceite mineral) en el espacio de 20 min y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 30 min a esta temperatura. Después se añadió lentamente una solución de 4,0 g (14,32 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico en 50 ml de DMF, y la solución de reacción se agitó a continuación durante 2,5 h a 100ºC. Se concentró i.vac., el residuo se recogió en 150 ml de DCM, la fase orgánica se lavó dos veces en cada caso con 50 ml de agua y se secó sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 0,65 g (17% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 266$
R_f = 0,56 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

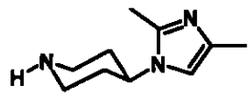
A12B 4-(2-metil-imidazol-1-il)-piperidina

Una solución de 650 mg (2,45 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(2-metil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico se disolvió en 10 ml de HCl 4 M en 1,4-dioxano, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se concentró i.vac., el residuo se mezcló con diisopropiléter y un poco de isopropanol, el precipitado se filtró con succión y éste se secó en la estufa de secado por aire circulante. El producto deseado resultó en forma de dihidrocloruro.

Rendimiento: 430 mg (74% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 166$
R_f = 0,54 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 75:25:5)

Ejemplo A13

4-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piperidina (Ejemplo 10.61)



A13a Éster terc.-butílico de ácido 4-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparado análogamente al Ejemplo A12a, a partir de 2,2 g (22,20 mmol) de 2,4-dimetil-1H-imidazol y 4,0 g (14,32 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico.

Rendimiento: 0,45 g (11% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 280
R_f = 0,51 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15.15:2)

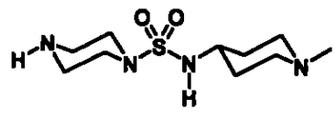
A13b 4-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piperidina

Preparada análogamente al Ejemplo A12b, a partir de 450 mg (1,61 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico. El producto deseado precipitó en forma de dihidrocloruro.

Rendimiento: 300 mg (74% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 180
R_f = 0,63 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 75:25:5)

Ejemplo A14

(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido piperazin-1-sulfónico (Ejemplo 10.66)



A14a (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-bencil-piperazin-1-sulfónico

A una solución, enfriada hasta 0ºC, de 1,0 g (8,76 mmol) de 1-metil-piperidin-4-ilamina y 1,25 ml (9,0 mmol) de trietilamina en 50 ml de DCM se añadieron 1,89 g (11,0 mmol) de 1,3,2-benzodioxatiol-2,2-dióxido, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac., el residuo se mezcló agitando con dietiléter/diisopropiléter, el producto bruto se filtró y se secó. Bajo una atmósfera de nitrógeno, este producto bruto (2,5 g) y 3,16 g (17,4 mmol) de 1-bencil-piperazina se disolvieron en 100 ml de 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 1,1 g (36% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 353
R_f = 0,50 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:1)

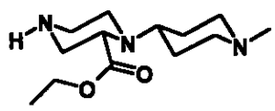
A14b (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido piperazin-1-sulfónico

A una solución de 1,1 g (3,12 mmol) de (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-bencil-piperazin-1-sulfónico en 100 ml de MeOH se añadieron 500 mg de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA hasta la absorción teórica de H_2 (2,5 h). Después de filtrar con succión el catalizador y de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 0,82 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 263
R_f = 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo A15

Éster etílico de ácido 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



A15a Éster 1-terc-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1,3-dicarboxílico

Una solución de 1,0 g (3,87 mmol) de éster 1-terc.-butílico-éster 3-etílico de ácido piperazin-1,3-dicarboxílico y 0,45 ml (3,87 mmol) de 1-metil-piperidin-4-ona en 25 ml de THF se llevó con ácido acético glacial a un valor del pH entre 5 y 6 y luego se añadieron en porciones 1,0 g (4,48 mmol) de $NaBH(OAc)_3$, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Para completar la reacción se añadieron de nuevo 1 ml (8,6 mmol) de 1-metil-piperidin-4-ona y 0,2 g (0,9 mmol) de $NaBH(OAc)_3$, y se agitó durante otras 2 h a TA. El $NaBH(OAc)_3$ en exceso se descompuso mediante la adición de un poco de agua y la mezcla se saturó con K_2CO_3 y se agitó a fondo. El K_2CO_3 se filtró, la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Rendimiento: 0,78 g (57% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 356$

R_f = 0,46 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

A15b Éster etílico de ácido 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

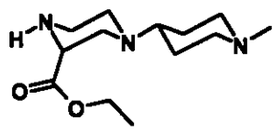
A una solución de 0,78 g (2,20 mmol) de éster 1-terc-

butílico-éster 3-etílico de ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1,3-dicarboxílico en 30 ml de DCM se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, 2,0 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se concentró i.vac., y el producto que precipitó en forma de sal tris-trifluoroacetato se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento:	cuantitativo
ESI-MS:	$(M)^+ = 255$
R_f =	0,11 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Ejemplo A16

Éster etílico de ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



A16a Éster 1-terc.-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-bencil-piperazin-1,3-dicarboxílico

A una solución de 10,69 g (41,39 mmol) de éster 1-terc.-butílico-éster 3-etílico de ácido piperazin-1,3-dicarboxílico y 7,32 ml (42 mmol) de etildiisopropilamina en 150 ml de THF se añadió gota a gota una solución de 5,0 ml (42,10 mmol) de bromuro de bencilo en 50 ml de THF, se agitó durante 2 h a TA y luego se calentó a reflujo durante 3 h. Para completar la reacción, se añadieron de nuevo 0,5 ml (4,21 mmol) de bromuro de bencilo y se calentó durante otras 3 h a reflujo. La solución de reacción se filtró después del enfriamiento, el filtrado se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, Cyc/EtOAc

8:2).
Rendimiento: 13,04 g (90% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 349
R_f = 0,51 (gel de sílice, Cyc/EtOAc 8:2)

A16b Éster etílico de ácido 1-bencil-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 13,04 g (37,42 mmol) de éster 1-terc.-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-bencil-piperazin-1,3-dicarboxílico en 200 ml de DCM se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, 35 ml de TFA, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. Se concentró i.vac. y el producto, que precipitó en forma de sal bis-trifluoroacetato, se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.
Rendimiento: cuantitativo
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 249

A16c Éster etílico de ácido 1-bencil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 8,15 g (17,11 mmol) de éster etílico de ácido 1-bencil-piperazin-2-carboxílico (empleado en forma de sal bis-trifluoroacetato) y 2,05 ml (17,22 mmol) de 1-metil-piperidin-4-ona en 200 ml de THF se añadieron 4,0 g (17,93 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: EtOAc a EtOAc/MeOH/NH_3 50:50:2).
Rendimiento: 5,91 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 346
R_f = 0,53 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

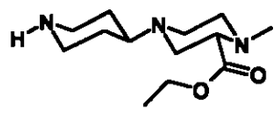
A16d Éster etílico de ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 5,91 g (17,11 mmol) de éster etílico de ácido 1-bencil-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico en 150 ml de EtOH se añadieron 0,5 g de $Pd(OH)_2$, y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y 3 bar de H_2 durante 3,5 h. Después de filtrar con succión el catalizador y de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 4,44 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 256$
R_f = 0,24 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Ejemplo A17

Éster etílico de ácido 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazin-2-carboxílico



A17a Éster 1-terc.-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-metil-piperazin-1,3-dicarboxílico

A una solución de 5,04 g (19,51 mmol) de éster 1-terc.-butílico-éster 3-etílico de ácido piperazin-1,3-dicarboxílico y 3,4 ml (19,52 mmol) de etildiisopropilamina en 100 ml de THF se añadió lentamente, gota a gota a TA, una solución de 1,25 ml (19,90 mmol) de yodometano en 20 ml de THF, la mezcla de reacción se continuó agitando durante 20 min y, a continuación, se calentó durante 3 h hasta 60ºC. Para completar la reacción, se añadieron de nuevo 0,2 ml (3,18 mmol) de yodometano y se calentó durante otras 3 h a 75ºC. Después del enfriamiento, se filtró de los componentes insolubles, el filtrado se concentró y el residuo se

purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc).
Rendimiento: 4,2 g (79% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 273
R_f = 0,58 (gel de sílice, EtOAc)

A17b Éster etílico de ácido 1-metil-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 4,20 g (15,42 mmol) de éster 1-terc.-butílico-éster 3-etílico de ácido 4-metil-piperazin-1,3-dicarboxílico en 80 ml de DCM se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, 20 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se concentró i.vac. y el producto, que precipitó en forma de sal bis-trifluoroacetato, se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.
Rendimiento: cuantitativo
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 173
R_f = 0,16 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

A17c Éster etílico de ácido 4-(1-bencil-piperidin-4-il)-1-metil-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 6,17 g (15,41 mmol) de éster etílico de ácido 1-metil-piperazin-2-carboxílico (empleado en forma de sal bis-trifluoroacetato) y 3,77 ml (19,93 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ona en 80 ml de THF se añadieron en porciones 4,5 g (20,17 mmol) de $NaBH(OAc)_3$, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. El $NaBH(OAc)_3$ en exceso se descompuso mediante la adición de un poco de agua. La solución de reacción se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1 a EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2).
Rendimiento: cuantitativo
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 345
R_f = 0,41 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3

80:20:2)

A17d Éster etílico de ácido 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazin-2-carboxílico

A una solución del producto bruto procedente de A17c en 200 ml de EtOH se añadió 1 g de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y 3 bar de H_2 durante 17,5 h. Después de filtrar con succión el catalizador y de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

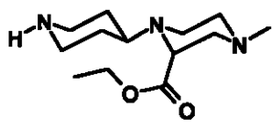
Rendimiento: 5,32 g (100% del teórico, referido a A17a)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 256$

R_f = 0,1 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 50:50:5)

Ejemplo A18

Éster etílico de ácido 4-metil-1-piperidin-4-il-piperazin-2-carboxílico



A18a Éster etílico de ácido 1-bencil-4-metil-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 10,3 g (21,74 mmol) de éster etílico de ácido 1-bencil-piperazin-2-carboxílico (véase el Ejemplo A16b, empleado en forma de sal bis-trifluoroacetato) y 12 ml (68,89 mmol) de etildiisopropilamina en 200 ml de THF se añadió lentamente gota a gota una solución de 1,4 ml (22,29 mmol) de yodometano y 50 ml de THF, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Para completar la reacción,

se añadieron de nuevo 0,2 ml (3,18 mmol) de yodometano y se agitó durante otras 2 h a TA. El precipitado resultante se filtró, el filtrado se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 4,1 g (72% del teórico)
ESI-MS: $(M+Na)^+ = 285$
R_f = 0,83 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

A18b Éster etílico de ácido 4-metil-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 4,1 g (15,63 mmol) de éster etílico de ácido 1-bencil-4-metil-piperazin-2-carboxílico en 100 ml de EtOH se añadieron 450 mg de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y 5 bar de H_2 durante 11 h. Para completar la reacción, se añadieron 450 mg de $Pd(OH)_2$ y la mezcla de reacción se hidrogenó durante otras 2,5 h a 50ºC y 3 bar de H_2. El catalizador se filtró con succión, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

Rendimiento: 2,18 g (81% del teórico)
ESI-MS: $(M+Na)^+ = 173$
R_f = 0,56 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

A18c Éster etílico de ácido 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico

Una solución de 1,58 g (9,17 mmol) de éster etílico de ácido 4-metil-piperazin-2-carboxílico y 1,68 ml (9,2 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ona en 30 ml de THF se llevó a un valor del pH de 5 con ácido acético glacial, y luego se añadieron en porciones 2,2 g (9,86 mmol) de $NaBH(OAc)_3$, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. El $NaBH(OAc)_3$ en exceso se descompuso mediante la adición de un

poco de agua, y la solución de reacción se secó sobre K_2CO_3. La solución remanente se separó por decantación, se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:9:1).

Rendimiento: 0,71 g (22% del teórico)
ESI-MS: $(M+Na)^+$ = 346
R_f = 0,84 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

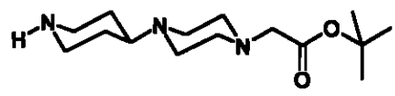
A18d Éster etílico de ácido 4-metil-1-piperidin-4-il-piperazin-2-carboxílico

A una solución de 2,28 g (6,6 mmol) de éster etílico de ácido 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico en 100 ml de EtOH se añadieron 200 mg de $Pd(OH)_2$ y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y 3 bar de H_2 durante 9,5 h. Para completar la reacción, se añadieron de nuevo 100 mg de $Pd(OH)_2$, y la mezcla de reacción se hidrogenó durante otras 6 h. El catalizador se filtró con succión, el filtrado se concentró y el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 1,7 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 256
R_f = 0,21 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 60:40:4)

Ejemplo A19

Éster terc.-butílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético



A19a Éster terc.-butílico de ácido [4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

A una solución de 74 g (123 mmol) de 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazina (empleada en forma de sal tris-trifluoroacetato) en 1 l de acetonitrilo se añadieron 100 g (709 mmol) de K_2CO_3, y la suspensión se agitó durante 10 min a TA. Después se efectuó la adición de 20 ml (133 mmol) de éster terc.-butílico de ácido bromoacético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA y para el secado se mezcló con $MgSO_4$. Los componentes insolubles se separaron por filtración, el disolvente se concentró i.vac., el residuo se mezcló con agua y el precipitado resultante se filtró con succión y se secó en la estufa de secado por aire circulante a 50ºC.

Rendimiento: 30 g (65% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 374
R_f = 0,51 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

A19b Éster terc.-butílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético

A una solución de 30 g (80,3 mmol) de éster terc.-butílico de ácido [4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético en 300 ml de THF se añadieron 6 g de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50ºC y 3 bar de H_2 hasta la absorción teórica de H_2. Después de filtrar con succión el catalizador y de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 22,3 g (98% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 284
R_f = 0,17 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo A20

Éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético

A20a Éster terc.-butílico de ácido 4-(4-etoxicarbonil-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución, enfriada hasta 0ºC, de 4,0 g (13,08 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico (empleado en forma de hidrocloruro) y 6,54 ml (39,23 mmol) de étildiisopropilamina en 50 ml de acetonitrilo se añadió una solución de 1,42 ml (13,3 mmol) de éster etílico de ácido cloroacético en 10 ml de acetonitrilo. Después de retirar el baño de enfriamiento, se añadió una pizca de NaI, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotamiento con DCM y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 4,25 g (91% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 356$
R_f = 0,67 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

A20b Éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético

A una solución, enfriada hasta 0ºC, de 4,25 g (11,96 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 80 ml de DCM se añadieron 6 ml de TFA, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac., el residuo se mezcló agitando con terc.-butil-metiléter, el precipitado se filtró con succión y se secó el producto que resultó en

forma de sal tris-trifluoroacetato.
Rendimiento: 6,7 g (94% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 256
R_f = 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 75:25:5)

Ejemplo A21

Éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético

A21a Éster terc.-butílico de ácido 1'-etoxicarbonilmetil-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

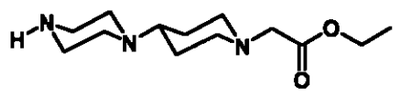
Análogamente al Ejemplo A19a, a partir de 8,40 g (31,1 mmol) de éster terc.-butílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-carboxílico y 3,53 ml (31,1 mmol) de éster etílico de ácido bromoacético se obtuvo el producto.
Rendimiento: 9,4 g (85% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 355
R_f = 0,64 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

A21b Éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético

Análogamente al Ejemplo 20b, a partir de 7,50 g (21,2 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 1'-etoxicarbonilmetil-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico se obtuvo el producto en forma de sal bis-trifluoroacetato.
Rendimiento: 10,1 g (99% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 255
R_f = 0,15 (gel de sílice, DCM)

Ejemplo A22

Éster etílico de ácido (4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-acético



A22a Éster terc.-butílico de ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de 66,7 ml (381 mmol) de 1-bencilpiperazina y 75,6 g (380 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico se ajustó a pH 5 con ácido acético glacial. Bajo enfriamiento con hielo se añadieron 100 g (380 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ a lo largo de 2 h, y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución de K_2CO_3 (300 g/l), se agitó una hora a TA y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó i.vac.

Rendimiento: 114 g (83% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 369$
R_f = 0,74 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A22b 1-bencil-4-piperidin-4-il-piperazina

Análogamente al Ejemplo 20b, a partir de 40,0 g (111 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxílico, se obtuvo el producto en forma de sal trs-trifluoroacetato.

Rendimiento: 54,8 g (82% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 260$
R_f = 0,18 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A22c Éster etílico de ácido [4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-acético

Análogamente al Ejemplo A19a, a partir de 51,8 g (86 mmol) de 1-bencil-4-piperidin-4-il-piperazina (empleada en forma de tris-trifluoroacetato) y 10,3 ml (91 mmol) de éster etílico de ácido bromoacético, se obtuvo el producto.

Rendimiento: 25,3 g (85% del teórico)

ESI-MS: $(M)^+$ = 346

R_f = 0,58 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A22d Éster etílico de ácido (4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-acético

Análogamente al Ejemplo A19b, a partir de 25,3 g (73,3 mmol) de éster etílico de ácido [4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-acético, se obtuvo el producto. El producto contiene 59% de éster metílico de ácido (4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-acético.

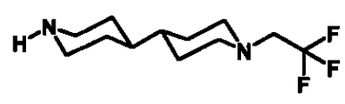
Rendimiento: 17,4 g (93% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 256 y para éster metílico: $(M+H)^+$ = 242

R_f = 0,15 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo A23

1-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinilo



A23a Éster terc.-butílico de ácido 1'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxí-

lico

Análogamente al Ejemplo A7a, a partir de 15,0 g (55,9 mmol) de éster terc.-butílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-carboxílico, se preparó el producto.

Rendimiento: 19,0 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+Na)^+$ = 387

A23b Éster terc.-butílico de ácido 1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo A7b, a partir de 20,7 g (56,7 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 1'-(2,2,2-trifluoro-acetil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico, se preparó el producto.

Rendimiento: 19,9 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 351
R_f = 0,78 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

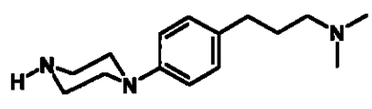
A23c 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinilo

Análogamente al Ejemplo A20b, a partir de 21,4 g (61,1 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico se obtuvo el producto en forma de bis-trifluoroacetato.

Rendimiento: 26,8 g (92% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 251
R_f = 0,17 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo A24

Dimetil-[3-(4-piperazin-1-il-fenil)-propil]-amina



A24a 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona

Una solución de 35,3 g (200 mmol) de bencilpiperazina y 13,8 g (100 mmol) de 4-fluoroacetofenona en 34 ml (200 mmol) de etildiisopropilamina se calentó a reflujo durante 2 días. Después del enfriamiento, el residuo se mezcló agitando con terc.-butil-metil-éter, se filtró con succión y se secó al aire. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 12,2 g (42% del teórico)
ESI-MS: $(M)^+ = 294$
R_f = 0,53 (gel de sílice, PE/EtOAc 3:2)

A24b 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-dimetil-amino-propan-1-ona

A una solución de 6,9 g (23,4 mmol) de 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona y 2,90 g (35,1 mmol) de hidrocloruro de dimetilamina en 100 ml de EtOH y 10 ml de HCl conc. se añadieron 1,40 g de paraformaldehído. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. El disolvente se eliminó i.vac. y el residuo se mezcló con acetonitrilo. El precipitado se filtró con succión y se secó en la estufa de secado por aire circulante a 301C.

Rendimiento: 4,4 g (48% del teórico como hidrocloruro)
ESI-MS: $(M)^+ = 351$
R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/EtOAc/Cyc/MeOH/NH_3 60:16:5:5:0,6)

A24c Dimetil-[3-(4-piperazin-1-il-fenil)-propil]-amina

A una solución de 8,00 g (20,6 mmol) de 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-dimetilamino-propan-1-ona en 6,7 ml de HCl conc. y 300 ml de MeOH se añadieron 2 g de Pd al 10%/C. La mezcla de reacción se agitó a 3 bar de H_2 y a 501C durante 3 h. Después de la filtración, el filtrado se

concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo se mezcló con EtOH y EtOAc y se agitó durante una noche. El precipitado se filtró con succión bajo nitrógeno y se secó en la estufa de secado por aire circulante a 201C.

Rendimiento: 5,7 g (86% del teórico como bis-hidrocloruro)

ESI-MS: $(M)^+ = 247$

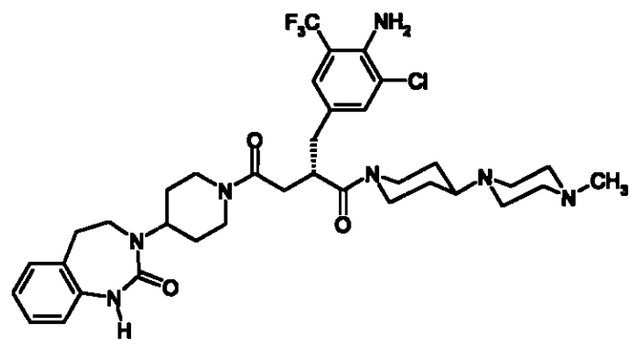
R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Las otras aminas, empleadas en la preparación de los compuestos finales, se pueden adquirir en el comercio o se prepararon según procedimientos conocidos por la bibliografía.

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-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-1l]-butan-1,4-diona



1a (4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-metanol

A una solución de 93,4 g (0,39 mol) de ácido 4-amino-

3-cloro-5-trifluorometil-benzoico (descrito en Arzneim.-Forsch. **1984**, 34(11A), 1612-1624) en 1 l de THF se añadieron 69,56 g (0,43 mol) de CDI, y la mezcla se agitó durante 1 h a 40ºC. La mezcla de reacción se añadió luego cuidadosamente a TA bajo una atmósfera de nitrógeno y, bajo enfriamiento, a una solución de 51,4 g (1,36 mol) de $NaBH_4$ en 450 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 h a TA, se combinó con 500 ml de agua y 300 ml de HCl semiconc. y se agitó durante otra hora y luego se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Las fases org. reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron i. vac. El aceite remanente se mezcló con 500 ml de PE y se agitó bajo enfriamiento con hielo. El precipitado se filtró con succión, se lavó con PE y se secó. Se obtuvieron 29,7 g del producto deseado.

Las aguas madres se concentraron de nuevo, se mezclaron con PE y se enfriaron. El precipitado obtenido se lavó de nuevo con PE y se secó. Se obtuvieron otros 21,8 g del producto deseado.

Rendimiento: 51,5 g (59% del teórico) de un sólido blanco

R_f = 0,73 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

1b 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído

Una mezcla a base de 17,0 g (75,4 mmol) de (4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-metanol, 100 g (1,15 mmol) de dióxido de manganeso y 300 ml de DCM se agitó durante una noche a TA. El precipitado se filtró con succión y la solución se concentró i.vac. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 16,0 g (95% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 224/226 (Cl)

1c Éster dietílico de ácido [2-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-fosfónico

Una solución de 168,0 g (0,56 mol) de (R)-4-bencil-3-

(2-bromo-acetil)-oxazolidin-2-ona y 188,6 ml (1,1 mol) de fosfito de trietilo se agitó durante 1,5 horas a 601C, separándose por destilación el bromuro de etilo resultante. La mezcla de reacción se concentró por evaporación i.vac., y el residuo remanente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo pardo.

Rendimiento: 130 g (65% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 356

1d (R)-3-[(E)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-acriloil]-4-bencil-oxazolidin-2-ona

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 31,98 g (90,0 mmol) de éster dietílico de ácido [2-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-fosfónico en 400 ml de THF se añadieron en porciones 3,93 g (90,0 mmol) de NaH (al 55% en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA y durante otros 35 min a 351C. Después de finalizar el desprendimiento de gas, se añadieron gota a gota 16,0 g (71,5 mmol) de 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído, disueltos en 50 ml de THF, y se agitó durante otras 12 h a TA. La solución de reacción se mezcló con solución saturada de NH_4Cl, la mezcla se extrajo hasta agotamiento con EtOAc y los extractos reunidos se secaron y concentraron i.vac. El residuo remanente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 38,2 g (62% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 425/427 (Cl)

R_f = 0,55 (gel de sílice, PE/EtOAc 2:1)

1e (R)-3-[3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-bencil-oxazolidin-2-ona

Una mezcla a base de 23,7 g (55,8 mmol) de (R)-3-[(E)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-acriloil]-4-bencil-oxazolidin-2-ona, 400 ml de MeOH y 5,0 g de níquel

Raney se sacudió durante 2 h a TA y a 3 bar de H_2 en un autoclave Parr. El catalizador se filtró con succión y el disolvente se eliminó i.vac. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 22,5 g (95% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 427/429 (Cl)

1f Éster terc.-butílico de ácido (S)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4-oxo-butanoico

Bajo una atmósfera de argón, a una solución enfriada hasta -78ºC de 22,5 g (52,71 mmol) de (R)-3-[3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-bencil-oxazolidin-2-ona en 105 ml de THF se añadieron gota a gota 63,24 ml (63,24 mmol) de una solución de bis(trimetilsilil)-amida de sodio (1 M en THF) y la mezcla se agitó a -78ºC durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota, a -78ºC, 38,9 ml (263,5 mmol) de éster terc.-butílico de ácido bromoacético, éstos se agitaron durante otras 24 h a -78ºC y, a continuación, se llevaron hasta TA. Después de la adición de 200 ml de solución saturada de NH_4Cl, se extrajo dos veces en cada caso con 300 ml de EtOAc, las fases org. reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron i.vac. El residuo remante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 15,6 g (55% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 541/543 (Cl)
R_f = 0,35 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

1g Éster 4-terc.-butílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-succínico

A una solución de 2,51 g (57,6 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 150 ml de agua se añadieron 11,75 ml (115,1 mmol) de H_2O_2 (al 35% en agua). A continuación, esta mezcla

se añadió gota a gota a una solución, enfriada con hielo, de 15,6 g (28,8 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (S)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4-oxo-butanoico en 600 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h bajo enfriamiento con hielo. A continuación, a la mezcla de reacción se añadieron 150 ml de solución saturada de sulfito de sodio y se acidificó con solución de ácido cítrico. La fase org. se separó, secó y concentró i.vac. Se obtuvieron 15,6 g de un aceite amarillo viscoso.

La fase acuosa se extrajo hasta agotamiento con EtOAc, las fases org. reunidas se lavaron con agua, secaron y concentraron i.vac. Se obtuvieron otros 5,5 g de un aceite amarillo.

El producto bruto, que todavía contenía (R)-4-bencil-oxazolidin-2-ona, se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 21,1 g de producto bruto

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 380/382 (Cl)

1h Éster terc.-butílico de ácido (S)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-oxo-butanoico

Una mezcla a base de 15,4 g (40,3 mmol) de éster 4-terc.-butílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-succínico, 7,4 g (40,3 mmol) de (1-metil-4-piperidin-4-il)-piperazina, 5,45 g (40,3 mmol) de HOBt, 12,94 g (40,3 mmol) de TBTU, 11,77 ml (85,0 mmol) de trietilamina y 400 ml de THF se agitó durante 12 h a TA. A continuación, se concentró i.vac. y el residuo remanente se repartió entre EtOAc y solución de $NaHCO_3$. La fase org. se separó, secó y concentró i.vac. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre óxido de aluminio. Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 11,0 g (50% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 547/549 (Cl)

R_f = 0,35 (Alox, EtOAc/DCM 6:4)

1i Ácido (S)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-oxo-butanoico

A la solución de 7,0 g (12,8 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (S)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-oxo-butanoico en 375 ml de acetonitrilo se añadieron 5,75 g (38,4 mmol) de NaI, 3 ml de anisol y 4,92 ml (38,4 mmol) de cloruro de trimetilsililo. La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a 40ºC, se mezcló con otros 5,75 g (38,4 mmol) de NaI y 4,92 ml (38,4 mmol) de cloruro de trimetilsililo, y se agitó durante otras 2 h a 40ºC. La mezcla se concentró i.vac. y se hizo reaccionar ulteriormente como producto bruto.

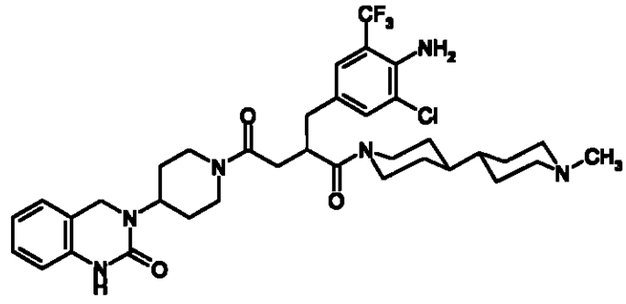
1j (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Una mezcla a base de 6,3 g (12,8 mmol) de ácido (S)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-oxo-butanoico, 3,16 g (12,9 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, 4,66 g (14,5 mmol) de TBTU, 1,96 g (14,5 mmol) de HOBt, 9,45 ml (68 mmol) de trietilamina y 300 ml de DMF se agitó durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i.vac. y el residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase org. se separó, secó y concentró i.vac. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. El aceite amarillo obtenido se trituró con éter y se filtró con succión. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Rendimiento: 3,8 g (39% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 718/20 (Cl)
R_f = 0,22 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Ejemplo 2

2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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



2a 2-cloro-4-clorometil-6-trifluorometil-fenilamina

A una solución de 1,00 g (4,43 mmol) de (4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-metanol en 50 ml de DCM se añadieron, a TA, 0,94 ml (13,00 mmol) de $SOCl_2$, y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y la fase acuosa se extrajo hasta agotamiento con DCM. Las fases org. reunidas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ gélida, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron sobre carbón activo i.vac. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa de reacción sin purificación ulterior.

Rendimiento: 1,08 g (rendimiento cuantitativo)
EI-MS: M^+ = 243/245/247 (Cl_2)
R_f = 0,81 (gel de sílice, PE/EtOAc 2:1)

2b Éster terc.-butílico de ácido 4-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico

A una solución de 1,20 g (4,43 mmol) de éster 1-terc.-butílico-éster 4-etílico de ácido 3-etoxicarbonil-succínico en 50 ml de THF abs. se añadieron en porciones, bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo, 193 mg (4,43 mmol) de NaH (al 55% en aceite mineral), y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadieron gota a gota 1,1 g (4,43 mmol) de 2-cloro-4-clorometil-6-trifluorometil-fenilamina, disueltos en 10 ml de THF abs., y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase org. se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró i.vac. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa de reacción sin purificación ulterior.

Rendimiento: 2,1 g (98% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 482/484 (Cl)
R_f = 0,48 (gel de sílice, PE/EtOAc 4:1)

2c Ácido 4-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico

A una solución de 30,0 g (62,25 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico en 200 ml de DCM se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, 20 ml de TFA y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i.vac., y el residuo se recristalizó en PE. El precipitado se separó por filtración, se lavó con PE y se secó.

Rendimiento: 23,6 g (89% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 424/426 (Cl)

2d Éster dietílico de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

A una solución de 8,00 g (19,0 mmol) de ácido 4-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3,3-bis-etoxicarbonil-butanoico, 4,39 g (19,0 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, 6,00 g (18,0 mmol) de TBTU y 2,75 g (18,0 mmol) de HOBT en 100 ml de THF se añadieron gota a gota 3,2 ml (23,0 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con dietiléter y secó i.vac.

Rendimiento: 10,45 g (87% del teórico)

2e Ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

A una solución de 10,00 g (15,65 mmol) de éster dietílico de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico en 600 ml de EtOH se añadieron 3,13 g (78,25 mmol) de NaOH, disueltos en 300 ml de agua, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. EtOH se separó por evaporación i.vac. y la mezcla de reacción se acidificó a pH 1 con HCl conc. y durante 1 h a TA. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y secó i.vac.

Rendimiento: 8,01 g (95% del teórico)

2f 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

A una solución de 0,80 g (1,48 mmol) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, 0,28 g (1,50 mmol) de 1-metil-[4,4']bipiperidinilo, 0,49 g (1,50 mmol) de TBTU y 0,23 g (1,50 mmol) de HOBT en 100 ml de THF se añadieron 2,0 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró

i.vac., el residuo se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Los extractos org. reunidos se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron i.vac. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente: EtOAc/MeOH/NH_3 94:5:1 a 70:25:5).

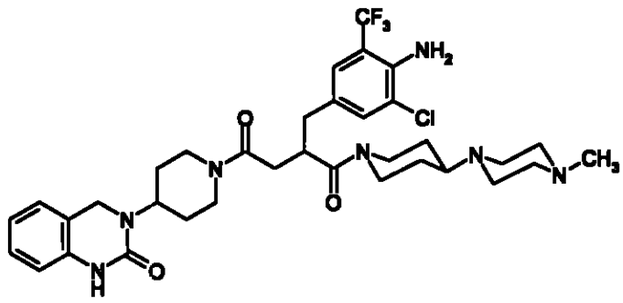
Rendimiento: 253 mg (24% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 703/705 (Cl)

R_f = 0,66 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 3

2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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



El producto se obtuvo análogamente al Ejemplo 2f, partiendo de 0,80 g (1,48 mmol) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 0,30 g (1,50 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina.

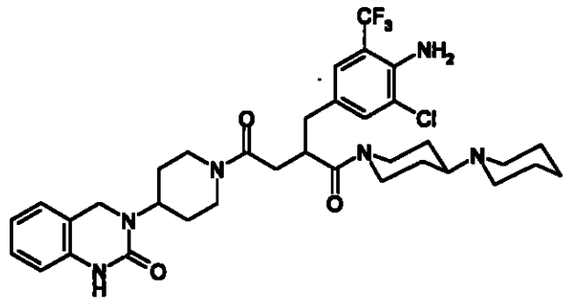
Rendimiento: 600 mg (57% del teórico)

EI-MS: M^+ = 703/705 (Cl)

R_f = 0,56 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 4

2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4,4']bipiperidinil-1'-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



El producto se obtuvo análogamente al Ejemplo 2f, partiendo de 0,80 g (1,48 mmol) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 0,27 g (1,50 mmol) de [1,4']bipiperidinilo.

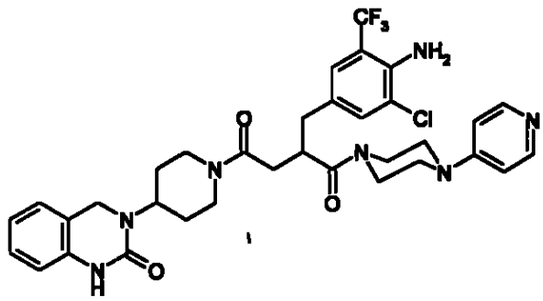
Rendimiento: 240 mg (24% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 689/691 (Cl)

R_f = 0,59 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 5

2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona



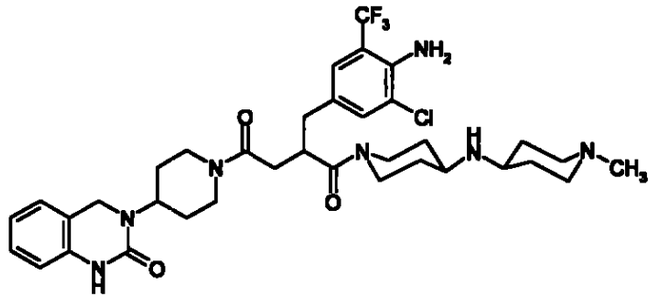
El producto se obtuvo análogamente al Ejemplo 2f, partiendo de 0,80 g (1,48 mmol) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 0,24 g (1,48 mmol) de 1-piridin-4-il-piperazina.

Rendimiento:	500 mg (50% del teórico)
EI-MS:	M^+ = 683/685 (Cl)
R_f =	0,35 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 6

2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



6a (1-bencil-piperidin-4-il)-(1-metil-piperidin-4-il)-

amina

Una solución de 15,0 g (78,8 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ilamina y 10 ml (78,8 mmol) de 1-metil-piperidin-4-ona en 300 ml de THF se acidificó hasta pH 5 con HOAc y se agitó durante 1 h a TA. Se añadieron 19,0 g (90,0 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró i.vac. y el residuo se disolvió en MeOH y, mediante la adición de HCl, se precipitó en MeOH. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con MeOH y secó i.vac.

Rendimiento: 21,8 g (70% del teórico)

R_f = 0,30 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

6b Hidrocloruro de (1-metil-piperidin-4-il)-piperidin-4-il-amina

A una suspensión de 5 g de Pd al 10%/C en 80 ml de agua se añadió una solución de 10,0 g (25,3 mmol) de (1-bencil-piperidin-4-il)-(1-metil-piperidin-4-il)-amina en 120 ml de MeOH, y la mezcla se hidrogenó durante 2 h a 50ºC y 3 bar de H_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró i.vac. El residuo se mezcló con EtOH, y el precipitado formado se separó por filtración, se lavó con EtOH y éter y se secó i.vac.

Rendimiento: 7,75 g (rendimiento cuantitativo)

6c 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

El producto se obtuvo análogamente al Ejemplo 2f, partiendo de 0,80 g (1,48 mmol) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 0,24 g (1,48 mmol) de trihidrocloruro de (1-metil-piperidin-4-il)-piperi-

din-4-il-amina.

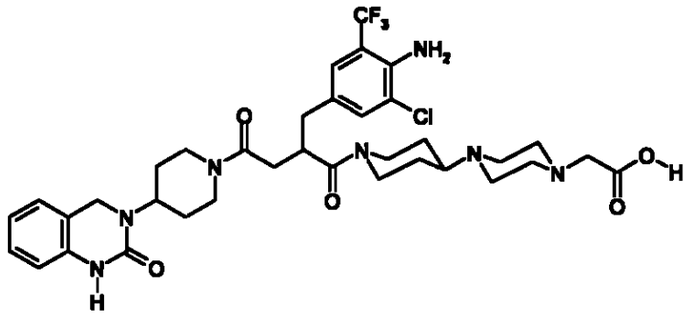
Rendimiento: 300 mg (25% del teórico)

EI-MS: M^+ = 717/719 (Cl)

R_f = 0,20 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 6.1

Ácido [4-(1-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético



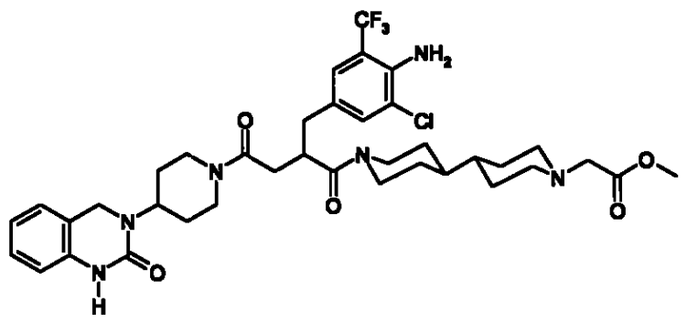
Preparado análogamente al Ejemplo 16.4, a partir de 108 mg (0,20 mmol) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 51 mg (0,20 mmol) de éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético.

Rendimiento: 16 mg (10% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 748/750 (Cl)

Ejemplo 6.2

Éster metílico de ácido (1'-[2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-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 16.5, a partir de 216 mg (0,4 mmol) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 102 mg (0,2 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético.

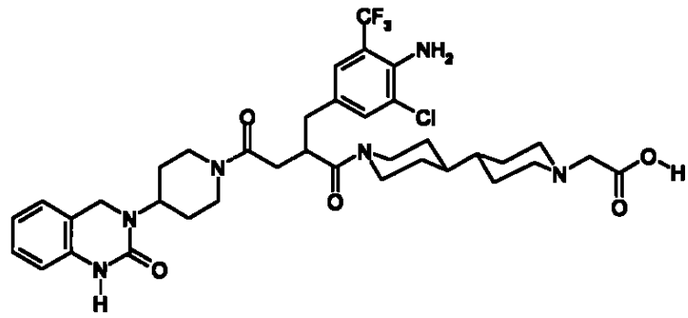
Rendimiento: 22 mg (22% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 761/763 (Cl)

R_f = 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 6.3

Ácido (1'-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-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 16.5, a partir de 201 mg (0,26 mmol) de éster metílico de ácido (1'-[2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético.

Rendimiento: 22 mg (22% del teórico)

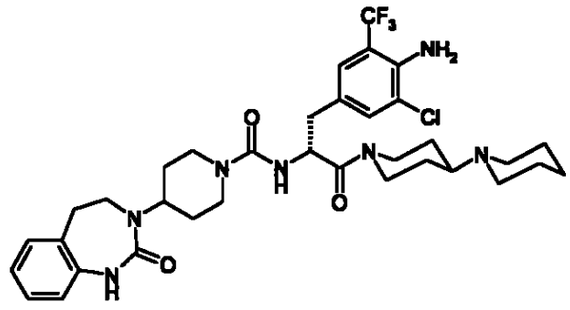
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 761/763 (Cl)

R_f = 0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 7

[(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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

---



7a (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propionamida

La alquilación se llevó a cabo según la prescripción de trabajo general de A.G. Myers et al. (J. Org. Chem. **1999**, 64, 3322-3327), partiendo de 31,72 g (132 mmol) de 2-amino-N-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-N-metil-acetamida monohidrato y 33,8 g (138 mmol) de 2-cloro-4-clorometil-6-trifluorometil-fenilamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2).

Rendimiento: 10,0 g (18% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 430/432 (Cl)

R_f = 0,48 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

7b Ácido (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico

La hidrólisis se llevó a cabo según la prescripción de trabajo general de A. G. Myers et al. (J. Org. Chem. **1999**, 64, 3322-3327), partiendo de 10,0 g (23,0 mmol) de (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-metil-propionamida. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación ulterior.

7c Ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-terc.-butoxicarbonilamino-propiónico

A una solución de 6,5 g (23,0 mmol) de ácido (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico en 140 ml de THF se añadió una solución de 3,71 g (35,0 mmol) de $NaHCO_3$ en 100 ml de agua. Se añadieron 15,28 g (70,0 mmol) de anhídrido de Boc, y la mezcla se agitó

durante 3 h a TA. THF se separó por evaporación i.vac., y la fase acuosa se lavó con EtOAC y se acidificó con solución de ácido cítrico al 10%. La fase acuosa se extrajo hasta agotamiento con EtOAc, los extractos org. reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron i.vac. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa de reacción sin purificación ulterior.

Rendimiento: 2,00 g (15% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 381/383 (Cl)

7d Éster terc.-butílico de ácido [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-carbámico

A una solución de 2,00 g (5,22 mmol) de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-terc.-butoxicarbonilamino-propiónico, 0,99 g (5,30 mmol) de [1,4']bipiperidinilo, 1,77 g (5,50 mmol) de TBTU y 0,74 g (5,50 mmol) de HOBt en 150 ml de THF se añadieron 1,53 ml (11,00 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i.vac., el residuo se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Los extractos org. reunidos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron i.vac. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio (neutro, actividad III), DCM/MeOH 99:1).

Rendimiento: 500 mg (18% del teórico)

7e Dihidrocloruro de (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-propan-1-ona

A una solución de 500 mg (0,75 mmol) de éster terc.-butílico de ácido [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-carbámico en 50 ml de EtOH se añadieron, a TA, 5 ml de HCl (12 M en EtOH), y la mezcla se agitó durante 3 h y, a continuación, se concentró i. vac. El producto bruto se empleó en la

siguiente etapa de reacción sin purificación ulterior.
Rendimiento: 380 mg (rendimiento cuantitativo)

7f [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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

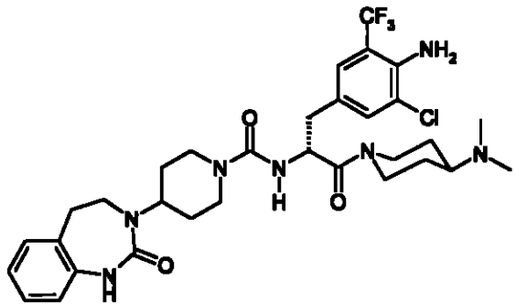
A una solución de 380 mg (0,75 mmol) de dihidrocloruro de (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-propan-1-ona en 50 ml de DMF y 0,56 ml (4,00 mmol) de trietilamina se añadieron, a 0ºC, 180 mg (1,10 mmol) de CDT, y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 0ºC. Se añadieron 242 mg (0,99 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 100ºC. DMF se separó por evaporación i. vac., y el residuo se purificó nediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2), seguido de HPLC.

Rendimiento: 140 mg (20% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)
R_f = 0,58 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 7.1

[(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

---



7.1a Éster etílico de ácido (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico

Una solución de 3,5 g (10,97 mmol) de ácido (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico en 100 ml de EtOH y 70 ml de HCl etanólico (11,5 M) se agitó durante una noche a TA. Se concentró i. vac., el residuo se recogió en 150 ml de agua, se mezcló con 30 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se extrajo con 150 ml de 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 deseado.

Rendimiento: 3,5 g (92% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 311/313 (Cl)

7.1b Éster etílico de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una solución, enfriada hasta 0ºC, de 3,2 g (10,2 mmol) de éster etílico de ácido (R)-2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico y 1,8 ml (10,3 mmol) de etildiisopropilamina en 150 ml de THF se añadieron 1,8 g (11,0 mmol) de CDT, y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a esta temperatura y, después de eliminar el baño de hielo, durante otros 30 min. Después se realizó la adición de 2,5 g (10,2 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-

tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, suspendidos en 50 ml de THF. A la solución de reacción se añadieron 40 ml de DMF y ésta se agitó durante 2 h a 80IC. Se concentró i. vac., se mezcló con 200 ml de EtOAc y 200 ml de solución de ácido cítrico al 10%, la fase orgánica se separó, se extrajo con 150 ml de solución de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 5,9 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 582/584 (Cl)
R_f = 0,4 (gel de sílice, EtOAc)

7.1c Ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzo-diazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una suspensión de 6,0 g (10,31 mmol) de éster etílico de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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 añadió una solución de 0,64 g (15 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 100 ml de agua. A esta suspensión se añadieron de nuevo en cada caso 100 ml de agua y THF, formándose una solución al cabo de 5 min. Se agitó durante 1 h a TA, el THF se eliminó i. vac., se diluyó con 100 ml de agua y se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, HCl 1 M hasta la reacción ácida. La sustancia precipitada se filtró, se lavó con agua y se secó al aire.

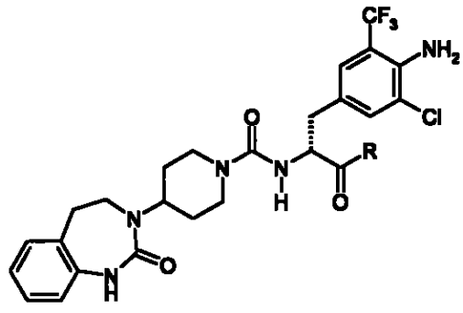
Rendimiento: 5,5 g (96% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 554/556 (Cl)

7.1d [(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

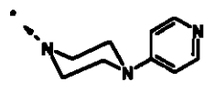
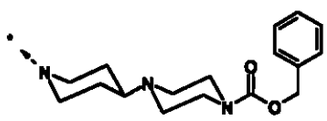
A una solución de de 400 mg (0,72 mmol) de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico en 10 ml de DMF se añadieron 241 mg (0,75 mmol) de TBTU, 0,21 ml (1,5 mmol) de trietilamina y 103 mg (0,8 mmol) de dimetil-piperidin-4-il-amina, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se vertió sobre 150 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se continuó agitando durante 10 min a TA, la sustancia precipitada se filtró con succión, ésta se continuó lavando con 30 ml de agua y se secó al aire durante una noche. El producto bruto se suspendió en isopropanol, se agitó durante una noche a TA, se filtró con succión y se secó a 40IC.

Rendimiento: 350 mg (73% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 664/666 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC): 6,0 min (método A)

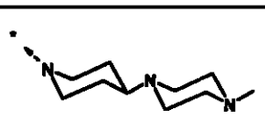
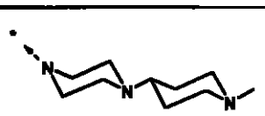
Análogamente, a partir de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos:



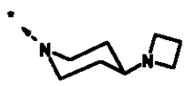
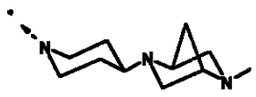
Ejemplo	R	Rendimiento	Espectro de masas	Tiempo de retención

		(%)		HPLC (método)
7.2		44	699/701 $[M+H]^+$	6,1 min (A)
7.3		27	718/720 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
7.4		79	839/841 $[M+H]^+$	7,1 min (A)

Análogamente, a partir de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos, purificándose el producto bruto por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a MeOH/NH_3 9:1 en el espacio de 45 min):

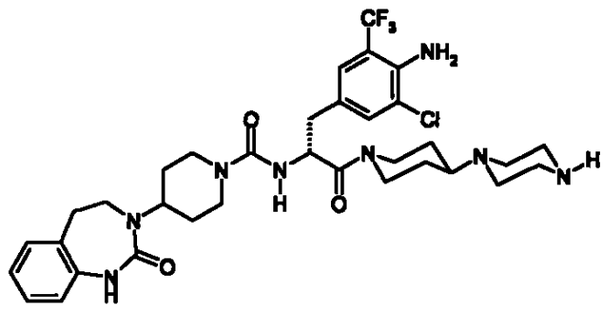
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
7.5		53	790/792 $[M+H]^+$	6,6 min (A)
7.6		84	719/721 $[M+H]^+$	5,7 min (A)
7.7		43	719/721 $[M+H]^+$	5,0 min (A)

Análogamente, a partir de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos, purificándose el producto bruto vía HPLC:

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
7.8		17	676/678 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
7.9		52	731/733 $[M+H]^+$	5,5 min (A)

Ejemplo 7.10

[(R)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

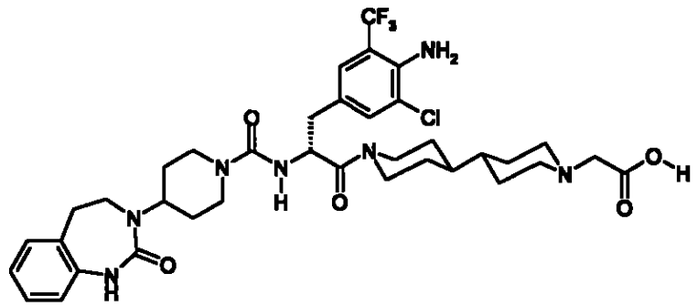


Una solución de 600 mg (0,72 mmol) de éster bencílico de ácido 4-[1-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 7.4) y 200 mg de níquel Raney en 50 ml de MeOH se hidrogenaron a TA y 3,5 kg/cm^2 de H_2 durante 12 h. El catalizador se separó por filtración, el disolvente se concentró i. vac. y el residuo se purificó mediante HPLC.

Rendimiento:	160 mg (32% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 705/707 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	5,5 min (método A)

Ejemplo 7.11

Ácido [1'-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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



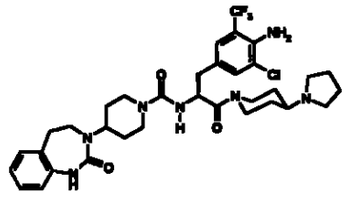
A una solución de 250 mg (0,32 mmol) de éster etílico de ácido [1'-((R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]- acético (Ejemplo 7.5) en 5 ml de THF se añadió una solución de 20,1 mg (0,47 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 10 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se mezcló con 0,5 ml de HCl 1 M, la sustancia precipitada se filtró con succión y se secó a 50IC. El producto bruto se purificó a través de HPLC.

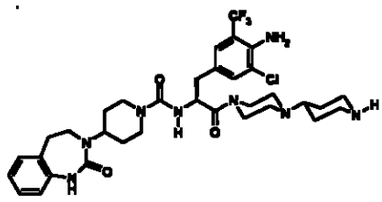
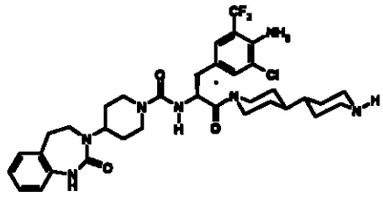
Rendimiento: 85 mg (35% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 762/764 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 6,2 min (método A)

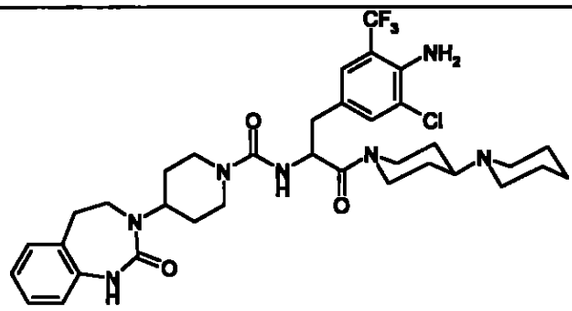
Análogamente, se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura
7.12	

7.13	
7.14	

Ejemplo 8

[1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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



8a Éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-malónico

A una solución, recien preparada, de 2,55 g (0,11 mol) de sodio en 200 ml de EtOH abs. se añadieron, bajo una atmósfera de nitrógeno, 24,11 g (0,11 mol) de éster

dietílico de ácido 2-acetilamino-malónico, y la mezcla se agitó durante 15 min a TA. Se añadió rápidamente gota a gota una solución de 27,00 g (0,11 mol) de 2-cloro-4-clorometil-6-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 2a) en 100 ml de 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. Se añadieron 500 ml de agua, y la mezcla se agitó durante otras 16 h. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó i. vac.

Rendimiento: 40,0 g (84% del teórico)

R_f = 0,14 (gel de sílice, PE/EtOAc 2:1)

8b Hidrocloruro de ácido 2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico

A una solución de 40,0 g (94,16 mmol) de éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-malónico en 110 ml de AcOH y 150 ml de agua se añadieron 50 ml de HCl conc., y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h hasta 140ºC. El precipitado formado se separó por filtración y se desechó. El filtrado se concentró i. vac., se mezcló con 100 ml de EtOH y se agitó durante 15 min a TA. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó i. vac. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa de reacción sin purificación ulterior.

Rendimiento: 16 g (53% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 281/283 (Cl)

8c Éster etílico de ácido 2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico

16 g (50,14 mmol) de hidrocloruro de ácido 2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico se disolvieron en 350 ml de HCl (12 M en EtOH) y se agitaron durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i. vac. hasta 100 ml y se mezcló con 200 ml de dietiléter. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con

dietiléter y se secó i. vac.
Rendimiento: 12,2 g (70% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 311/313 (Cl)

8d Éster etílico de ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una suspensión de 8,00 g (23,04 mmol) de éster etílico de ácido 2-amino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propiónico y 16,0 ml (115,00 mmol) de trietilamina en 100 ml de DMF se añadieron, a 0ºC, 4,15 g (23,04 mmol) de CDT, y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 0ºC. Se añadió una solución de 5,64 g (23,00 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona en 200 ml de DMF, y la mezcla se calentó durante 2 h hasta 100ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con 1,5 l de agua y se agitó durante otros 10 min. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se concentró i. vac.
Rendimiento: 13,0 g (97% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 582/584 (Cl)

8e Ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una solución de 13,00 g (22,34 mmol) de éster etílico de ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico en 100 ml de EtOH se añadieron 45 ml de NaOH 1 M, y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. EtOH se separó por evaporación i. vac., se añadieron 45 ml de HCl 1 M y se agitó durante 15 min. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y secó i.

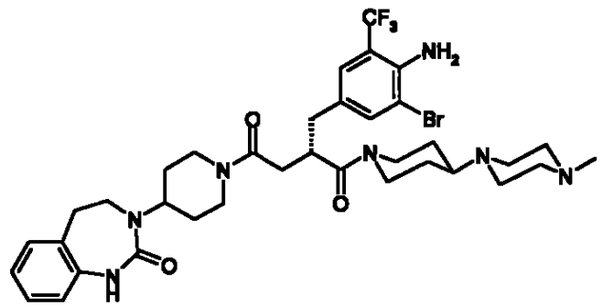
vac. a 75ºC.
Rendimiento: 10,5 g (85% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 552/554 (Cl)

8f [1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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

A una solución de 1,00 g (1,81 mmol) de ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, 0,34 g (1,81 mmol) de [1,4']bipiperidinilo y 0,64 g (2,00 mmol) de TBTU en 150 ml de THF se añadieron 0,69 ml (5,00 mmol) de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i. vac., el residuo se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Los extractos org. reunidos se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron i. vac. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de silice, EtOAc/MeOH/NH_3 75:25:2,5).
Rendimiento: 350 mg (28% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)
R_f = 0,58 (gel de silice, DCM/Cyc//MeOH/NH_3 75:15:15:2)

Ejemplo 9

(S)-2-(4-amino-3-bromo-5-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



9a Éster etílico de ácido 4-amino-3-trifluorometil-benzoico

Una solución de 150 g (0,66 mol) de N-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-acetamida en 360 ml de EtOH seco y 540 ml de HCl etanólico 10 M se calentaron durante 2 h 45 min a 70ºC en un equipo de presión. Después de enfriar la solución, el precipitado resultante se filtró con succión, se continuó lavando con EtOH y el filtrado se concentró i.vac. El residuo se mezcló en cada caso con 300 ml de agua y EtOH, se agitó intensamente, se filtró con succión y se continuó lavando con agua/EtOH 1:1. El producto bruto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 153 g (100% del teórico)

R_f = 0,4 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

9b Ácido 4-amino-3-trifluorometil-benzoico

A una solución de 100 g (2,5 mol) de NaOH en 250 ml de agua se añadió a TA una solución de 153 g (0,66 mol) de éster etílico de ácido 4-amino-3-trifluorometil-benzoico en 350 ml de EtOH y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 45ºC. EtOH se eliminó i.vac., la solución acuosa remanente se acidificó con HCl conc., el producto precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó al aire.

Rendimiento: 129 g (96% del teórico)

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

9c Ácido 4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-benzoico

A una solución de 21,0 g (102 mmol) de ácido 4-amino-3-trifluorometil-benzoico en 250 ml de ácido acético se añadió lentamente gota a gota una solución de 6 ml (117 mmol) de bromo en 50 ml ácido acético y, a continuación, se calentó durante 2 h a 60ºC. Después de enfriar, se mezcló con 1 l de agua, y el precipitado se filtró con succión. El residuo se disolvió en DCM, la fase orgánica se alcalinizó con solución de NaOH, la fase acuosa se separó y se acidificó con HCl conc. El precipitado se filtró con succión y se secó a 60ºC.

Rendimiento: 18 g (62% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 282/284 (Br)
R_f = 0,6 (gel de sílice, PE/EtOAc/AcOH 50:50:1)

9d (4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol

A una solución de 18 g (63,4 mmol) de ácido 4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-benzoico en 400 ml de THF se añadieron 12 g (74 mmol) de CDI, se agitó durante 1 h a TA y se calentó durante 1 h hasta 40ºC. El ácido activado se añadió luego gota a gota a una solución de 8,0 g (212 mmol) de $NaBH_4$ en 200 ml de agua, no debiendo rebasar la temperatura los 40ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a TA, se mezcló con 300 ml de HCl semiconc., se continuó agitando durante 1 h y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de K_2CO_3 al 15% y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se disolvió a 50ºC en isopropanol; después del enfriamiento, el precipitado se filtró con succión, se recogió en PE y se filtró de nuevo con succión.

Rendimiento: 12,5 g (73% del teórico)
EI: $(M)^+$ = 269/271 (Br)
R_f = 0,9 (gel de sílice, MeOH)

9e 4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído

A una solución de 12,5 g (46,3 mmol) de (4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol en 150 ml de DCM se añadieron 53 g (0,61 mol) de MnO_2, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. El MnO_2 se filtró con succión, se continuó lavando con DCM, el disolvente se eliminó i.vac. y el residuo se mezcló agitando con PE. El precipitado se filtró con succión, se lavó con un poco de PE y se secó.

Rendimiento: 9,5 g (77% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 268/270 (Br)
R_f = 0,6 (gel de sílice, PE/EtOAc 2:1)

9f Éster 1-metílico de ácido 2-[1-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-met-(E)-iliden]-succínico

A una solución de 9,5 g (35,4 mmol) de 4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído en 80 ml de THF se añadieron 27,9 g (71,0 mmol) de éster 1-metílico de ácido 2-(trifenil-λ^5-fosfaniliden)-succínico, y la mezcla de reacción se calentó durante 120 h a 40ºC. El precipitado se filtró con succión, el filtrado se concentró i.vac., el residuo se mezcló con agua y EtOAC, la fase orgánica se separó, ésta se lavó tres veces con agua y se extrajo tres veces con solución de K_2CO_3 al 5%. La fase acuosa se acidificó con HCl conc., el precipitado resultante se separó, éste se lavó con agua y se secó a 60ºC.

Rendimiento: 5,9 g (44% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 382/384 (Br)

9g Éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-succínico

Bajo una atmósfera de argón se añadieron a una solución de 5,9 g (15,44 mmol) de éster 1-metílico de ácido 2-[1-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-met-(E)-

iliden]-succínico en 50 ml de MeOH desgasificado y 5,9 ml de trietilamina, 130 mg de tetrafluoroborato de (+)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadien)rodio(I), y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 4 h a 3,5 kg/cm^2 de H_2. A continuación, la solución de reacción se concentró i.vac., el residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc, se lavó dos veces con HCl 2M y se extrajo hasta agotamiento con solución de K_2CO_3 al 5%. La fase acuosa se acidificó con HCl conc., se extrajo hasta agotamiento con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 5,8 g (98% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 382/384 (Br)

9h Éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

A una solución de 5,80 g (15,1 mmol) de éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-succínico, 4,98 g (15,1 mmol) de TBTU, 2,04 g (15,1 mmol) de HOBt y 4,87 ml (35 mmol) de trietilamina en 200 ml de THF se añadieron 3,70 g (15,1 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se concentró i. vac., se mezcló con EtOAc y solución de ácido cítrico al 20%, la fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 9,2 g (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 611/613 (Br)

9i Ácido (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-

benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

A una solución de 9,2 g (15,05 mmol) de éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 70 ml de THF se añadió, a TA, una solución de 1,04 g (24,30 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 30 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. El THF se eliminó i. vac., la solución acuosa se acidificó con HCl conc., se extrajo hasta agotamiento con EtOAc y 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 deseado.

Rendimiento: 7,8 g (87% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 597/599 (Br)

Análogamente a la secuencia descrita en 9f a 9i, a partir de 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído (véase el Ejemplo 1b) se pudieron obtener éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-succínico y ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico.

9k (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-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

A una solución de 500 mg (0,84 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, 289 mg (0,9 mmol) de TBTU, 122 mg (0,9 mmol) de HOBt y 0,35 ml (2,5 mmol) de trietilamina en 40 ml de THF y 5 ml de DMF se añadieron 154 mg (0,84 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se concentró i. vac., se mezcló con EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$,

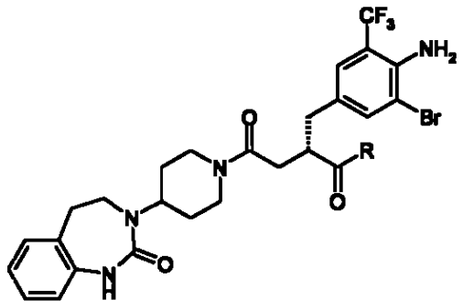
la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a MeOH/NH_3 95:5).

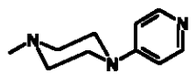
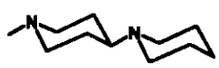
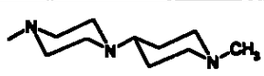
Rendimiento: 423 mg (66% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 762/764 (Br)

Tiempo de retención (HPLC): 5,9 min (método A)

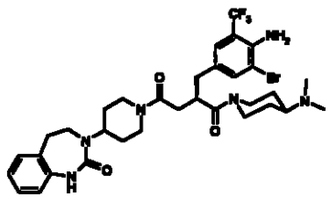
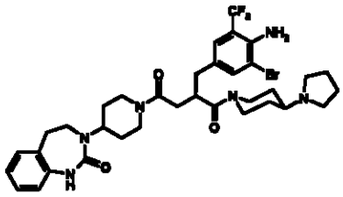
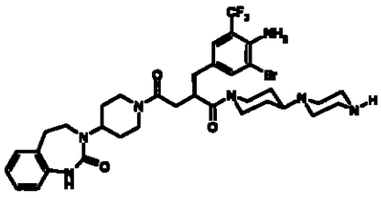
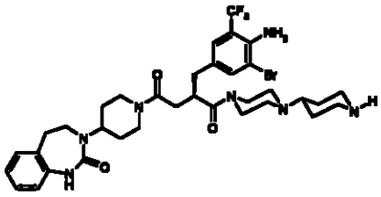
Análogamente, a partir de en cada caso 500 mg de ácido (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos:

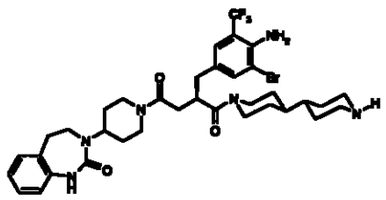


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
9.1		50	742/744 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
9.2		48	747/749 $[M+H]^+$	6,5 min (A)
9.3		61	762/764 $[M+H]^+$	5,4 min (A)

9.4		34	761/763 $[M+H]^+$	6,3 min (A)

Análogamente, se pueden preparar los siguientes Ejemplos:

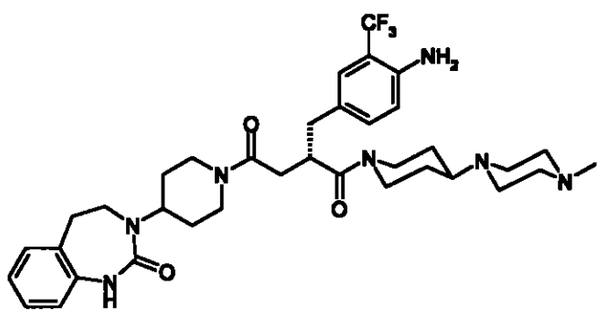
Ejemplo	Estructura
9.5	
9.6	
9.7	
9.8	

9.9	

Ejemplo 9.10

(S)-2-(4-amino-3-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

---

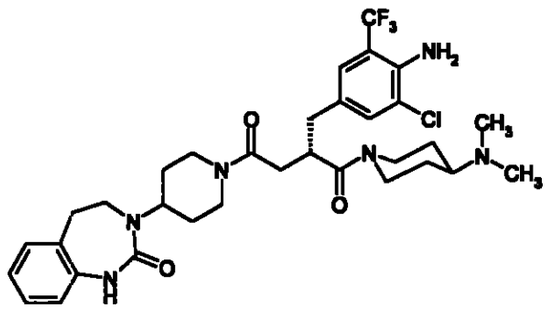


A una solución de 150 mg (0,2 mmol) de (S)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona en 20 ml de MeOH se añadieron 100 mg de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 h a TA a 3,5 kg/cm^2 de H_2. El catalizador se filtró con succión, el disolvente se concentró i. vac., el residuo se mezcló con solución de K_2CO_3 al 5% y EtOAc, la fase orgánica se separó y ésta se concentró i. vac.. El residuo se mezcló triturando con diisopropiléter y se filtró con succión.

Rendimiento: 134 mg (100% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 684
Tiempo de retención (HPLC): 5,5 min (método A)

Ejemplo 10

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

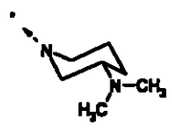
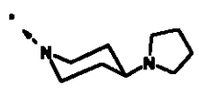
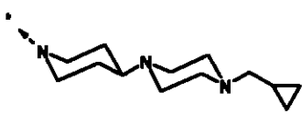
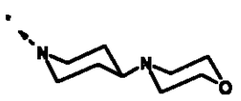
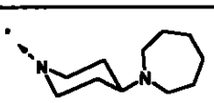
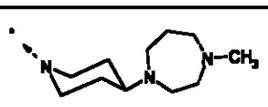
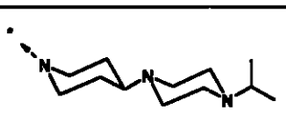


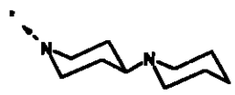
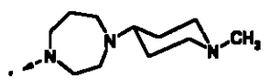
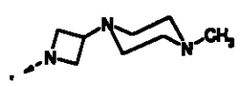
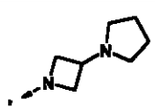
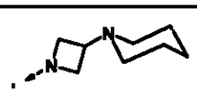
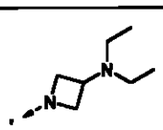
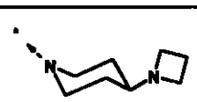
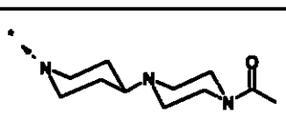
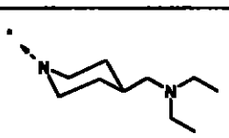
A una solución de 130 mg (0,24 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 10 ml de DMF se añadieron 80,3 mg (0,25 mmol) de TBTU, 0,21 ml (1,2 mmol) de etildiisopropilamina y 38,5 mg (0,3 mmol) de dimetil-piperidin-4-il-amina, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se vertió sobre 80 ml de una solución de K_2CO_3 al 15%, se continuó agitando durante 10 min a TA, la sustancia precipitada se filtró con succión, se continuó lavanmdo con 5 ml de agua y se secó al aire a lo largo del fin de semana. A continuación, el producto se purificó por cromatografía a través de HPLC.

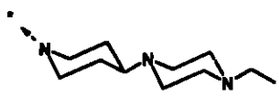
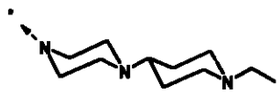
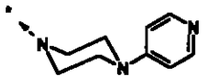
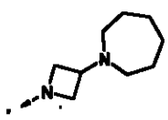
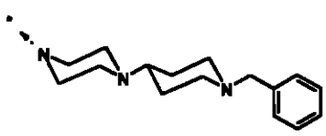
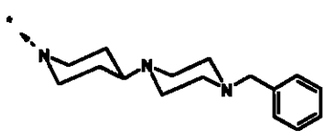
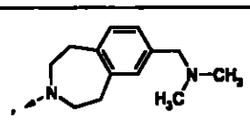
Rendimiento: 82 mg (53% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 663/665 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 6,1 min (método A)

Análogamente, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.1		55	663/665 $[M+H]^+$	6,3 min 6,5 min (A)
10.2		51	689/691 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
10.3		56	717/719 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
10.4		49	758/760 $[M+H]^+$	6,0 min (A)
10.5		45	705/707 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
10.6		58	717/719 $[M+H]^+$	6,6 min (A)
10.7		54	732/734 $[M+H]^+$	5,4 min (A)
10.8		50	746/748 $[M+H]^+$	5,9 min (A)

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.9		67	703/705 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
10.10		53	732/734 $[M+H]^+$	5,5 min (A)
10.11		25	690/692 $[M+H]^+$	6,0 min (A)
10.12		48	661/663 $[M+H]^+$	6,3 min (A)
10.13		56	675/677 $[M+H]^+$	6,5 min (A)
10.14		53	663/665 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
10.15		52	675/677 $[M+H]^+$	6,3 min (A)
10.16		36	746/748 $[M+H]^+$	6,1 min (A)
10.17		38	705/707 $[M+H]^+$	6,4 min (A)

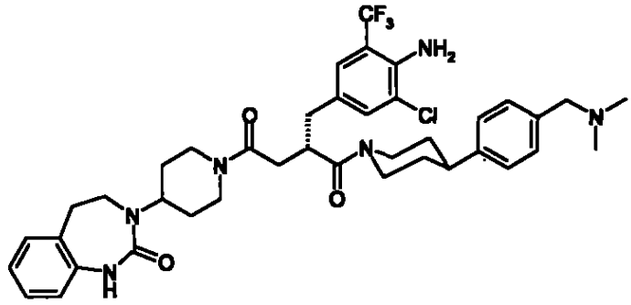
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.18		52	732/734 $[M+H]^+$	5,8 min (A)
10.19		40	732/734 $[M+H]^+$	5,4 min (A)
10.20		53	697/699 $[M+H]^+$	6,3 min (A)
10.21		60	698/700 $[M+H]^+$	6,3 min (A)
10.22		53	689/691 $[M+H]^+$	6,7 min (A)
10.23		58	794/796 $[M+H]^+$	5,7 min (A)
10.24		21	794/796 $[M+H]^+$	6,8 min (A)
10.25		47	739/741 $[M+H]^+$	6,6 min (A)

Ejemplo 10.26

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-

dimetilaminometil-fenil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---

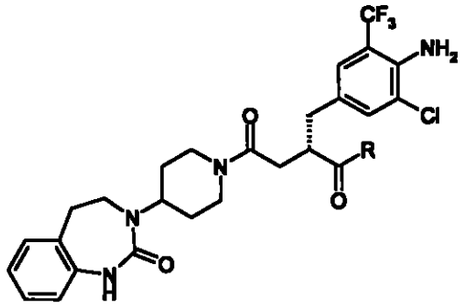


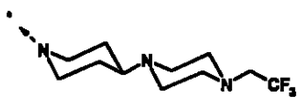
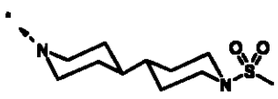
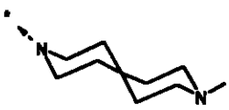
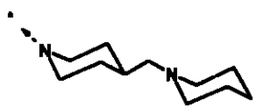
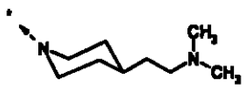
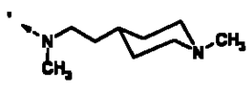
A una solución de 130 mg (0,24 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 2 ml de DMF se añadieron 80 mg (0,25 mmol) de TBTU y 87 µl (0,5 mmol) de etildiisopropilamina y estos se agitaron durante 30 min a TA. A continuación, se añadieron 80 mg (0,31 mmol) de dimetil-(4-piperidin-4-il-bencil)-amina (empleada en forma de hidrocloruro), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó directamente por cromatografía a través de HPLC.

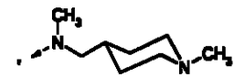
Rendimiento:	80 mg (45% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 753/755 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	6,6 min (método A)

Análogamente, a partir de en cada caso 130 mg de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y de la correspondiente cantidad de amina (con 1,07 eq. en etildiisopropilamina en el caso de las aminas libres y de la cantidad adicionalmente necesaria de base en el caso de utilizar sales de amina), se prepararon

los siguientes compuestos:



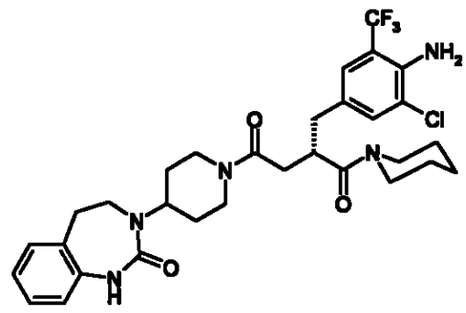
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.27		51	786/788 $[M+H]^+$	6,9 min (A)
10.28		41	781/783 $[M+H]^+$	8,1 min (A)
10.29		61	703/705 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
10.30		48	717/719 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
10.31		31	691/693 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
10.32		31	691/693 $[M+H]^+$	6,3 min (A)

10.33		19	677/679 $[M+H]^+$	6,3 min (A)

Ejemplo 10.34

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---

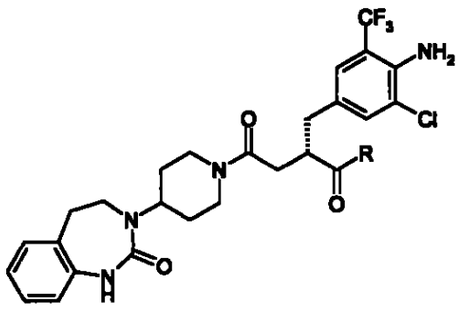


A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 2 ml de DMF se añadieron 62 mg (0,19 mmol) de TBTU y 34 µl (0,2 mmol) de etildiisopropilamina y estos se agitaron durante 30 min a TA. A continuación, se añadieron 24 µl (0,24 mmol) de piperidina, y la mezcla de reacción se agitó durante 64 h a TA. La solución de reacción se purificó directamente por cromatografía a través de HPLC.

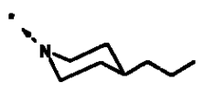
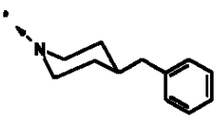
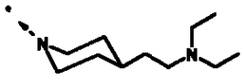
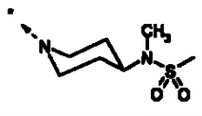
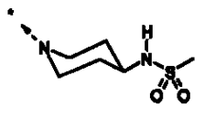
Rendimiento: 54 mg (48% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 620/622 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC): 8,4 min (método A)

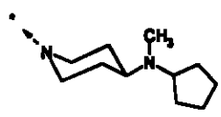
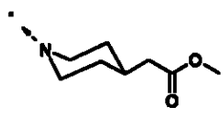
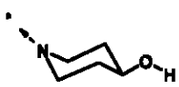
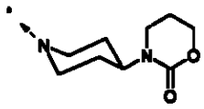
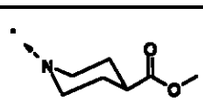
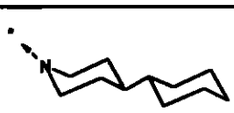
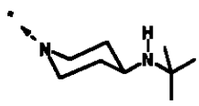
Análogamente, a partir de en cada caso 100 mg de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-

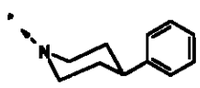
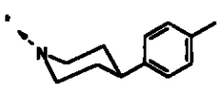
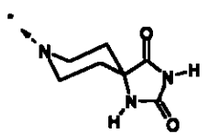
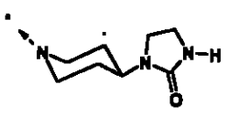
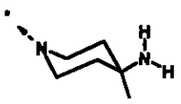
1-il]-butanoico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos:



5

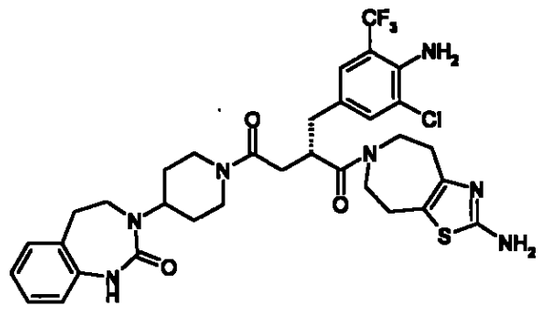
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.35		46	662/664 $[M+H]^+$	9,6 min (A)
10.36		47	710/712 $[M+H]^+$	9,6 min (A)
10.37		23	719/721 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
10.38		53	688/690 $[M+H]^+$	9,9 min (A)
10.39		51	727/729 $[M+H]^+$	7,7 min (A)
10.40		50	713/715 $[M+H]^+$	7,4 min (A)

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.41		39	717/719 $[M+H]^+$	6,6 min (A)
10.42		56	634/636 $[M+H]^+$	8,7 min (A)
10.43		48	692/694 $[M+H]^+$	8,2 min (A)
10.44		52	636/638 $[M+H]^+$	7,0 min (A)
10.45		58	688/690 $[M+H]^+$	8,7 min (A)
10.46		50	739/741 $[M+H]^+$	7,6 min (A)
10.47		41	719/721 $[M+H]^+$	7,2 min (A)
10.48		23	678/680 $[M+H]^+$	8,0 min (A)
10.49		24	702/704 $[M+H]^+$	10,5 min (A)
10.50		32	691/693 $[M+H]^+$	6,6 min (A)

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.51		44	696/698 $[M+H]^+$	9,2 min (A)
10.52		44	710/712 $[M+H]^+$	9,6 min (A)
10.53		43	704/706 $[M+H]^+$	7,0 min (A)
10.54		51	704/706 $[M+H]^+$	7,0 min (A)
10.55		54	649/651 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
10.56		68	719/721 $[M+H]^+$	5,4 min (A)

Ejemplo 10.57

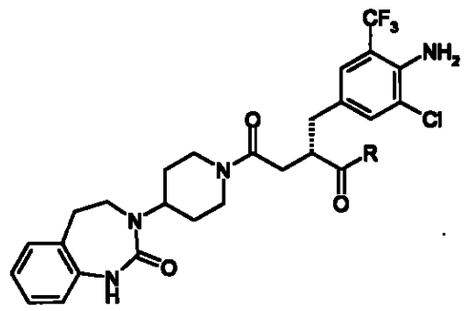
(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[4,5-d]azepin-6-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

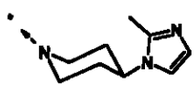
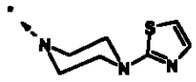
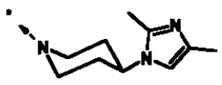
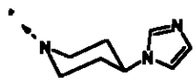
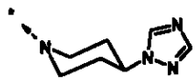
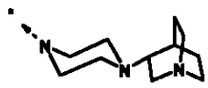


Una solución de 300 mg (0,54 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 190 mg (0,59 mmol) de TBTU en 0,4 ml (2,27 mmol) de etildiisopropilamina y 15 ml de DMF se agitó durante 1 h a TA. Después, se efectuó la adición de 160 mg (0,64 mmol) de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-ilamina (empleada en forma de hidrobromuro), y la solución de reacción se agitó durante otras 3 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, el producto precipitado se filtró con succión y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 10:9:1).

Rendimiento:	100 mg (26% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	6,1 min (método A)

Análogamente, a partir de en cada caso 300 mg de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y de la correspondiente cantidad de amina (empleada en forma de amina libre o en forma de hidrocloruro de amina), se prepararon los siguientes compuestos:

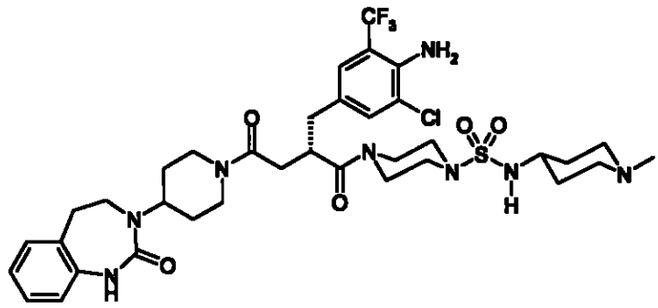


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.58		40	700/702 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
10.59		42	700/702 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
10.60		50	704/706 $[M+H]^+$	7,5 min (A)
10.61		31	714/716 $[M+H]^+$	6,5 min (A)
10.62		62	686/688 $[M+H]^+$	6,3 min (A)
10.63		62	687/689 $[M+H]^+$	7,2 min (A)
10.64		15	730/732 $[M+H]^+$	6,0 min (A)
10.65		18	621/623 $[M+H]^+$	6,1 min (A)

Los compuestos de los Ejemplos 10.64 y 10.65 pudieron aislarse ambos a partir de una tanda de reacción, dado que el 3-piperazin-1-il-aza-biciclo[2.2.2]octano con piperazina.

Ejemplo 10.66

(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperazin-1-sulfónico

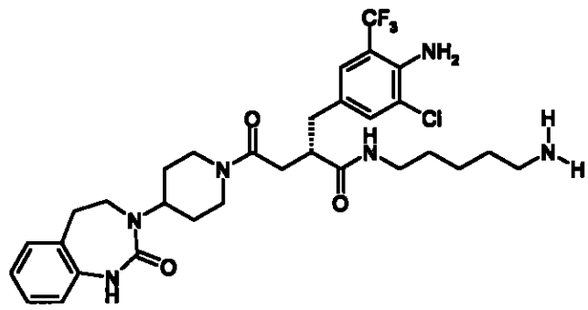


Una solución de 500 mg (0,90 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 320 mg (1,00 mmol) de TBTU en 0,2 ml (1,14 mmol) de etildiisopropilamina y 50 ml de THF se agitó durante 1 h a TA. Después, se efectuó la adición de 270 mg (1,03 mmol) de (1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido piperazin-1-sulfónico y 5 ml de DMF. La solución de reacción se agitó ulteriormente a lo largo de una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc, se extrajo con 30 ml de solución de K_2CO_3 al 15% y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de

sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 10:9:1).
Rendimiento: 170 mg (24% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 797/799 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC): 6,4 min (método A)

Ejemplo 10.67

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-N-(5-amino-pentil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida



A una solución de 260 mg (0,47 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazein-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 161 mg (0,50 mmol) de TBTU en 0,43 ml (2,50 mmol) de etildiisopropilamina y 10 ml de DMF se añadieron 61 mg (0,3 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (5-amino-pentil)-carbámico, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se mezcló con 80 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se continuó agitando durante 10 min, la sustancia precipitada se filtró con succión; ésta se continuó lavando luego con agua y se secó al aire. El producto bruto se disolvió en 20 ml de DCM, se mezcló con 2 ml de TFA y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de K_2CO_3 al 15%, la fase orgánica se separó y

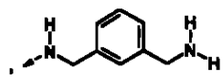
concentró. El producto bruto, así obtenido, se purificó directamente a través de HPLC.

Rendimiento: 110 mg (37% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 637/639 (Cl)

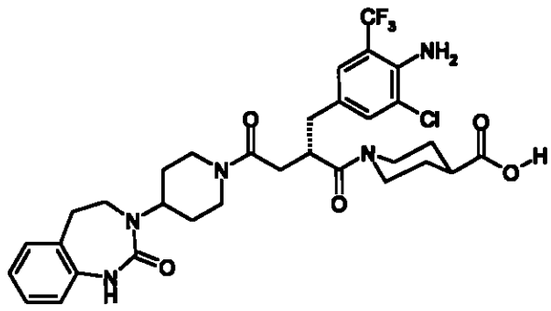
Tiempo de retención (HPLC): 6,0 min (método A)

Análogamente, a partir de 260 mg (0,47 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 142 mg (0,6 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (2-aminometil-bencil)-carbámico, se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.68		47	671/673 $[M+H]^+$	6,4 min (A)

Ejemplo 10.69

Ácido 1-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-carboxílico



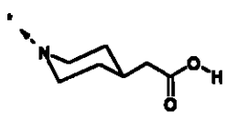
A una solución de 15 mg (0,02 mmol) de éster metílico de ácido 1-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-carboxílico (Ejemplo 10.48) en 5 ml de THF se añadieron 2 mg (0,05 mmol) de hidróxido de litio hidrato, disueltos en un poco de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. El disolvente se eliminó i.vac. y el residuo se recogió en agua y acetonitrilo y se liofilizó.

Rendimiento: 14 mg (96% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 664/666 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 7,2 min (método A)

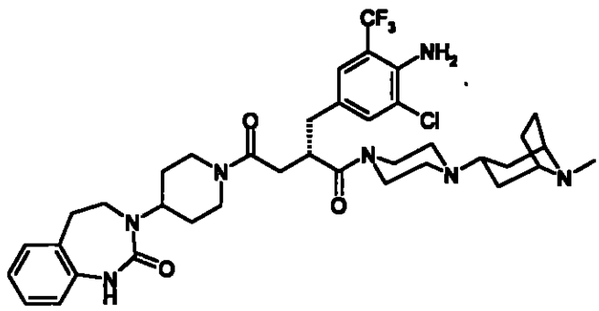
Análogamente, a partir de 20 mg (0,03 mmol) de éster metílico de ácido (1-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-acético (Ejemplo 10.43) se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
10.70		96	678/680 $[M+H]^+$	7,3 min (A)

Ejemplo 10.71

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-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

---

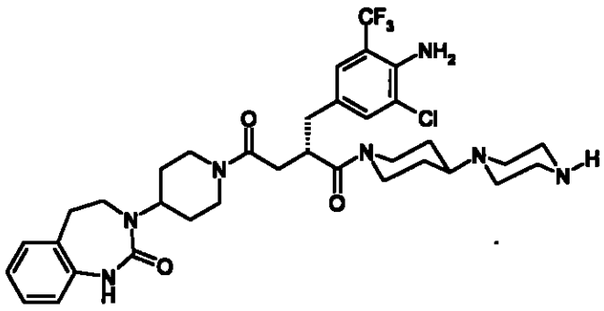


A una solución de 1,04 g (1,88 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, 642 mg (2,0 mmol) de TBTU y 1,64 ml (9,6 mmol) de etildiisopropilamina en 20 ml de DMF se añadieron 850 mg (2,4 mmol) de 8-metil-3-piperazin-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló con solución de K_2CO_3 al 15%, se continuó agitando durante 10 min a TA y la sustancia precipitada se filtró con succión, se continuó lavando con 50 ml de agua y se secó al aire y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 10:85:5)

Rendimiento:	1,07 g (77% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 744/746 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	5,4 min (método A)

Ejemplo 10.72

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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



10.72a Éster bencílico de ácido 4-(1-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

A una solución de 390 mg (0,71 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 10 ml de DMF se añadieron 241 mg (0,75 mmol) de TBTU, 0,62 ml (3,6 mmol) de etildiisopropilamina y 215 mg (0,71 mmol) de éster bencílico de ácido 4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se vertió sobre 80 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se continuó agitando durante 10 min a TA, la sustancia precipitada se filtró con succión, se continuó lavando con 5 ml de agua y se secó al aire a lo largo del fin de semana.

Rendimiento: 580 mg (98% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 838/840 (Cl)

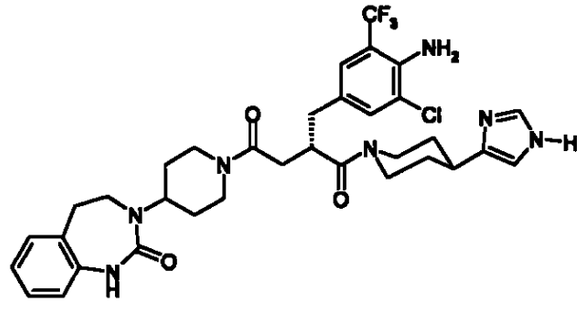
10.72b (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

A una solución de 250 mg (0,30 mmol) de éster bencílico de ácido 4-(1-{(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en 30 ml de MeOH se añadieron 100 mg de níquel Raney, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA y 3,5 kg/cm^2 de H_2. Para completar la reacción, se añadieron de nuevo 100 mg de níquel Raney y se agitó durante otras 10 h a TA. El catalizador se filtró con succión, el disolvente se eliminó i.vac. y el residuo se purificó a través de HPLC.

Rendimiento:	88 mg (42% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	5,6 min (método A)

Ejemplo 10.73

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1H-imidazol-4-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

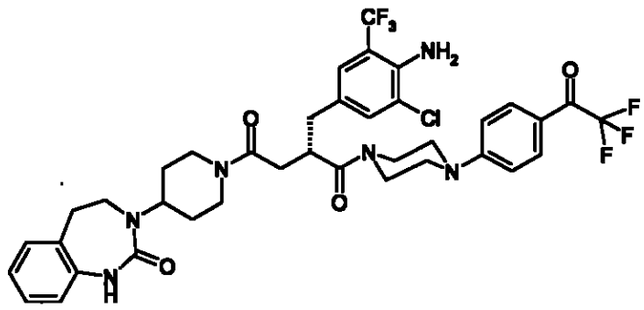


A una solución de 650 mg (1,18 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 20 ml de DMF se añadieron 400 mg (1,25 mmol) de TBTU y 0,65 ml (3,73 mmol) de etildiisopropilamina, y éstos se agitaron durante 30 min a TA. A continuación, se añadieron 340 mg (1,52 mmol) de 4-(1H-imidazol-4-il)-piperidina (empleado en forma de bis-hidrocloruro), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac., se mezcló con 30 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se extrajo dos veces en cada caso con 15 ml de DCM, y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 20:75:5).

Rendimiento:	450 mg (57% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 686/688 (Cl)
R_f =	0,35 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 10.74

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-il}-butan-1,4-diona



10.74a Éster terc.-butílico de ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una suspensión de 10,0 g (36 mmol) de 4-(4-bromo-fenil)-piperazina (empleada en forma de hidrocloruro) y 15 ml (108 mmol) de trietilamina en 150 ml de THF se añadieron en porciones anhídrido de Boc, y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 601C. Después de enfriar, se vertió sobre agua, el precipitado se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 12,0 g (98% del teórico)

R_f = 0,6 (gel de sílice, Cyc/EtOAc 2:1)

10.74b Éster terc.-butílico de ácido 4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron lentamente gota a gota a una suspensión, enfriada a -781C, de 2,06 ml (3,3 mmol) de N-butil-litio (1,6 M en hexano) en 40 ml de THF seco, una solución de 1,02 g (3,0 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxílico en 20 ml de THF, y estos se continuaron agitando durante 15 min a esta temperatura. Después se efectuó lentamente la adición gota a gota de una solución de 0,43 ml (3,0 mmol) de N,N-dietil-2,2,2-trifluoroacetamida en 10 ml de THF. Después de finalizada la adición, se mantuvo durante

2 h a -78ºC, después la mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de agua, se extrajo dos veces, en cada caso con 50 ml de EtOAc, y la fase orgánica se filtró con succión sobre Na_2SO_4, se concentró i.vac. y se purificó por cromatografía (gel de sílice, Cyc/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 267 mg (25% del teórico)

EI: $(M)^+$ = 358

R_f = 0,37 (gel de sílice, Cyc/EtOAc 3:1)

10.74c 2,2,2-trifluoro-1-(4-piperazin-1-il-fenil)-etanona

A una solución, enfriada hasta 0ºC, de 267 mg (0,75 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-carboxílico en 30 ml de DCM se añadieron 2,0 ml de TFA, y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 24 h, calentándose ésta hasta TA. Se concentró i.vac.; el producto bruto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 259

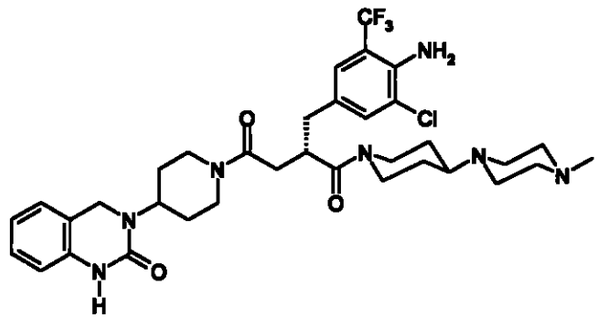
10.74d (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-piperazin-1-il}-butan-1,4-diona

A una solución de 234 mg (0,42 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, 136 mg (0,42 mmol) de TBTU, 57 mg (0,42 mmol) de HOBt y 0,14 ml (1,0 mmol) de trietilamina en 20 ml de THF y 2 ml de DMF se añadió el producto bruto obtenido en 10.74c, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La solución de reacción se mezcló con solución semisaturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con 30 ml de EtOAc. La fase orgánica se filtró con succión sobre Na_2SO_4, el filtrado se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de

sílice, EtOAc/MeOH 95:5).
Rendimiento: 246 mg (73% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 793/795 (Cl)
R_f = 0,27 (gel de sílice, EtOAc)

Ejemplo 10.75

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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



10.75a Éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Una solución de 3,0 g (8,83 mmol) de éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-succínico y 3,05 g (9,5 mmol) de TBTU, 1,28 g (9,47 mmol) de HOBt en 1,7 ml (9,76 mmol) de etildiisopropilamina y 100 ml de DMF se agitó durante 1 h a TA. Después se efectuó la adición de 2,2 g (9,51 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró i.vac., el residuo se recogió en DCM, se lavó con solución de ácido cítrico al 10% y con solución de K_2CO_3 al

15% y se secó sobre Na_2SO_4. El agente de secado se separó mediante filtración sobre carbón activo; después de eliminar el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 4,8 g (98% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 553/555 (Cl)

R_f = 0,71 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.75b Ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

A una solución de 4,8 g (8,68 mmol) de éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 28 ml de THF se añadió una solución de 558 mg (13,02 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 12 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a TA. Se concentró i.vac., se mezcló con 100 ml de agua, se acidificó con HCl 1 M y el precipitado resultante se filtró con succión. El residuo se disolvió en EtOAc, se extrajo con solución de K_2CO_3 al 15% y la fase acuosa se acidificó de nuevo con HCl 1 M. El precipitado resultante se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 4,2 g (90% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 539/541 (Cl)

R_f = 0,09 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.75c (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

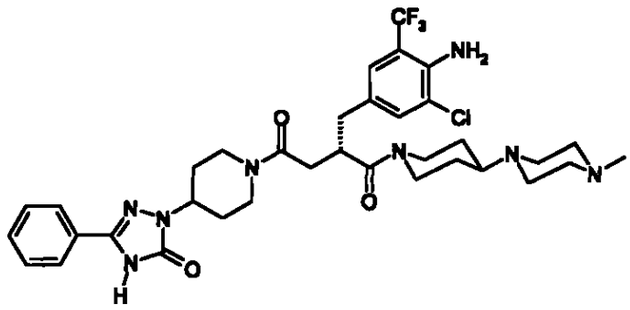
Análogamente a 10.75a, a partir de 500 mg (0,93 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-

il]-butanoico y 180 ml (0,98 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina se obtuvo el producto bruto. Después de la elaboración descrita, éste se purificó primeramente por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 70:27:3) y luego todavía a través de HPLC.

Rendimiento:	120 mg (18% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 704/706 (Cl)
R_f =	0,43 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Tiempo de retención (HPLC):	5,6 min (Método A)

Ejemplo 10.76

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



10.76a Éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente a 10.75a, a partir de 3,0 g (8,31 mmol) de éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-succínico y 3,55 g (9,45 mmol) de 5-

fenil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-ona, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 2,5 g (50% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 566/568 (Cl)
R_f = 0,67 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.76b Ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente a 10.75 b, a partir de 2,5 g (4,42 mmol) de éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butanoico, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 2,5 g (50% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 552/554 (Cl)
R_f = 0,14 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.76c (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Análogamente a 10.75a, a partir de 500 mg (0,91 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 180 mg (0,98 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se obtuvo el producto bruto. Después de la elaboración descrita, éste se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 70:27:3)

Rendimiento: 350 mg (54% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 717/719 (Cl)
R_f = 0,44 (gel de sílice,

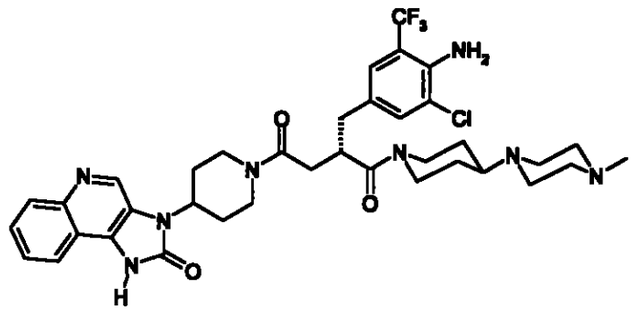
DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Tiempo de retención (HPLC): 5,6 min (Método A)

Ejemplo 10.77

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



10.77a Éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente a 10.75a, a partir de 3,0 g (8,31 mmol) de éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-succínico y 2,55 g (9,40 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 5,2 g (100% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 590/592 (Cl)

R_f = 0,66 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.77b Ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-

bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Analogamente al Ejemplo 10.75b, a partir de 5,2 g (8,81 mmol) de éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 2,75 g (54% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 576/578 (Cl)
R_f = 0,09 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.77c (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

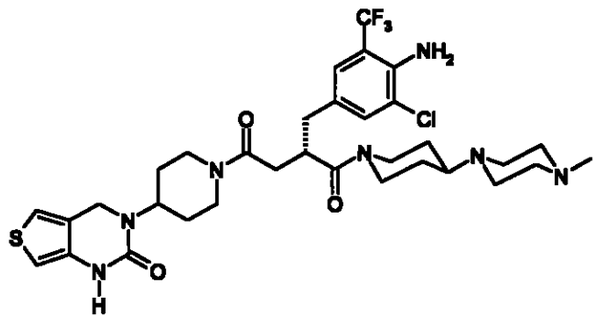
Análogamente a 10.75a, a partir de 500 mg (0,87 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 170 mg (0,93 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se obtuvo el producto bruto. Después de la elaboración descrita, el residuo se mezcló con diisopropiléter y se trató en un baño de ultrasonidos, el producto se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 520 mg (81% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 741/743 (Cl)
R_f = 0,40 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Tiempo de retención (HPLC): 4,5 min (Mëtodo A)

Ejemplo 10.78

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-

butan-1,4-diona



10.78a Éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente a 10.75a, a partir de 3,0 g (8,31 mmol) de éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-succínico y 3,34 g (9,51 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-tieno[3,4-d]pirimidin-2-ona, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 2,2 g (45% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 559/561 (Cl)

R_f = 0,56 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.78b Ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente a 10.75a, a partir de 2,2 g (3,94 mmol) de éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, se obtu-

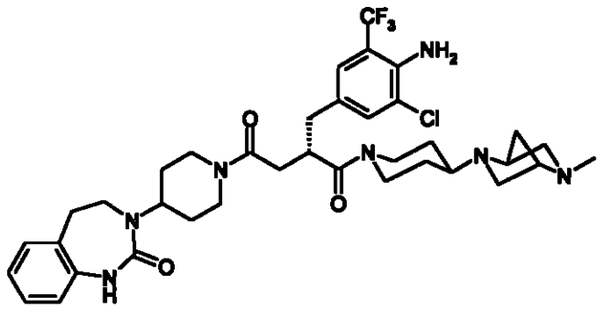
vo el producto deseado.
Rendimiento: 1,10 g (51% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 545/547 (Cl)
R_f = 0,24 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

10.78c (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Análogamente a 10.75a, a partir de 500 mg (0,92 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4H-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 180 mg (0,98 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina se obtuvo el producto bruto. Después de la elaboración descrita, éste se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 70:27:3).
Rendimiento: 100 mg (81% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 710/712 (Cl)
R_f = 0,43 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Tiempo de retención (HPLC): 5,5 min (Método A)

Ejemplo 10.79

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-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



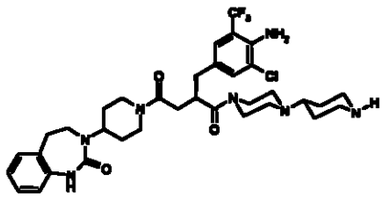
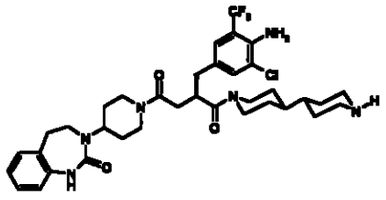
Preparada análogamente al Ejemplo 10.26, a partir de 100 mg (0,18 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 39,1 mg (0,2 mmol) de 2-metil-5-piperidin-4-il-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, utilizando trietilamina como base.

Rendimiento: 83 mg (63% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 730/732 (Cl)

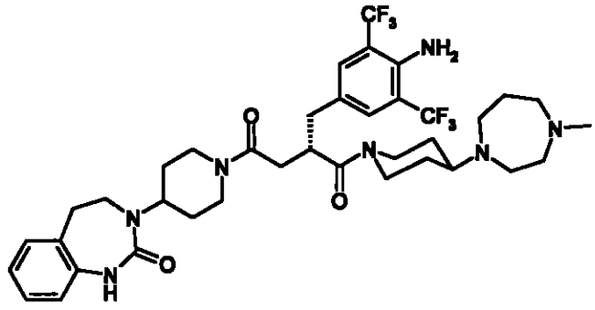
Tiempo de retención (HPLC): 5,6 min (Mëtodo A)

Análogamente a los procedimientos descritos, se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura
10.80	
10.81	

Ejemplo 11

(S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-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



11a 4-amino-3,5-bis-trifluorometil-benzaldehído

Una solución de 5 g (19,67 mmol) de 4-amino-3,5-bis-trifluorometil-benzonitrilo en 30 ml de ácido fórmico se sacudió en 10 porciones iguales en recipientes a presión durante 20 h a 110ºC. Las porciones individuales se reunieron, filtraron, se continuaron lavando con ácido fórmico y se concentraron i.vac. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE/EtOAc 9:1).

Rendimiento: 3,8 g (75% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 256

11b Éster 1-metílico de ácido 2-[1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-met-(E)-iliden]-succínico

A una solución de 4,2 g (16,33 mmol) de 4-amino-3,5-bis-trifluorometil-benzaldehído en 80 ml de THF se añadieron 12,79 g (32,6 mmol) de éster 1-metílico de ácido 2-(trifenil-λ^5-fosfaniliden)-succínico, y la mezcla de

reacción se calentó durante 120 h hasta 40ºC. Se concentró i.vac., el residuo se mezcló con agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y se extrajo tres veces, en cada caso con 80 ml de solución de K_2CO_3 al 5%. Las fases acuosas reunidas se acidificaron con HCl conc., el residuo oleoso se extrajo dos veces, en cada caso con 100 ml de EtOAc, y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 5,9 g (97% del teórico)
EI: $(M)^+ = 371$

11c Éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-succínico

Preparado análogamente al Ejemplo 9g, a partir de 5,9 g de éster 1-metílico de ácido 2-[1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-met-(E)-iliden]-succínico.

Rendimiento: 5,9 g (97% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 374$

11d Éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Preparado análogamente al Ejemplo 9h, a partir de 4,40 g (11,79 mmol) de éster 1-metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-succínico y 2,89 g (11,78 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona.

Rendimiento: 6,75 g (95% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 601$
R_f = 0,13 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

11e Ácido (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-

3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

A una solución de 6,7 g (11,16 mmol) de éster metílico de ácido (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 50 ml de THF se añadió a TA una solución de 0,72 g (16,75 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 30 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. El THF se eliminó i.vac., la solución acuosa se enfrió hasta 10ºC y se ajustó a pH 1 con HCl conc. precipitando el producto. Éste se filtró con succión y se secó a 65ºC. La sustancia secada se mezcló con 300 ml de diisopro-piléter, se extrajo por agitación durante una noche, se filtró con succión, se continuó lavando con diisopropiléter y se secó.

Rendimiento: 5,6 g (86% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 587

11f (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-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

A una solución de 400 mg (0,68 mmol) de ácido (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, 241 mg (0,75 mmol) de TBTU y 0,25 ml (1,8 mmol) de trietilamina en 5 ml de DMF se añadieron 197 mg (1,0 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-perhidro-1,4-diazepina, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se vertió lentamente sobre 150 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, el producto precipitado se filtró con succión y se secó al aire. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a MeOH/NH_3 95:5).

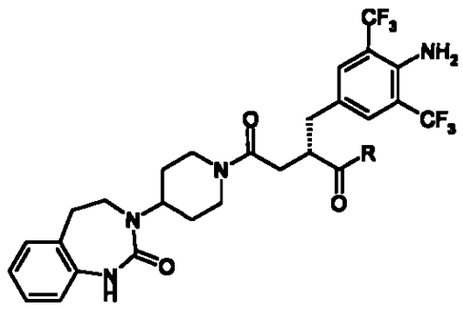
Rendimiento: 400 mg (77% del teórico)

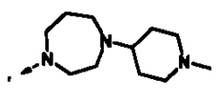
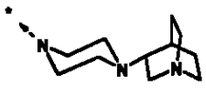
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 767

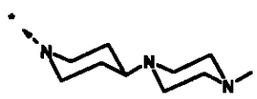
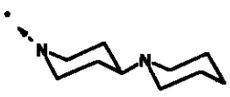
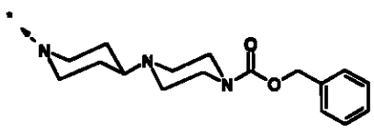
R_f = 0,2 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 85:15:1,5)

Tiempo de retención (HPLC): 5,6 min (Método A)

Análogamente, a partir de en cada caso 400 mg (Ejemplo 11.7: 387 mg) de ácido (S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y la cantidad correspondiente de amina, se prepararon los siguientes compuestos:



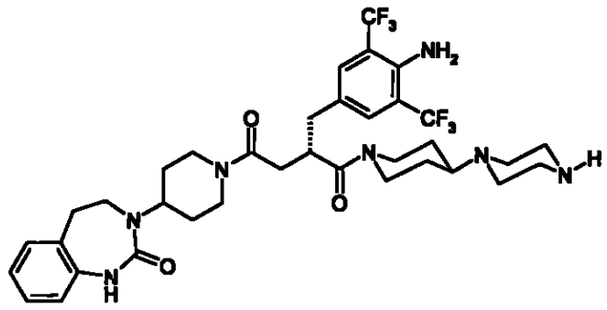
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
11.1		52	766 $[M+H]^+$	5,7 min (A)
11.2		64	752 $[M+H]^+$	5,6 min (A)
11.3		21	764 $[M+H]^+$	6,2 min (A)

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
11.4		74	752 $[M+H]^+$	6,0 min (A)
11.5		55	751 $[M+H]^+$	6,8 min (A)
11.6		62	737 $[M+H]^+$	6,7 min (A)
11.7		100	872 $[M+H]^+$	

El Ejemplo 11.7 se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 11.8

(S)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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



Una solución de 560 mg (0,64 mmol) de éster bencílico de ácido 4-(1-{(S)-(2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (producto bruto del Ejemplo 11.7) en 50 ml de MeOH se mezcló con 200 mg de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 h a TA y 3 bar de H_2. El catalizador se filtró con succión, la solución se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 10:85:5).

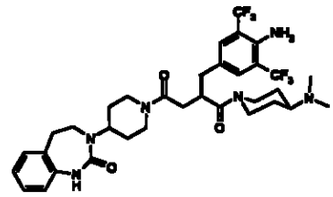
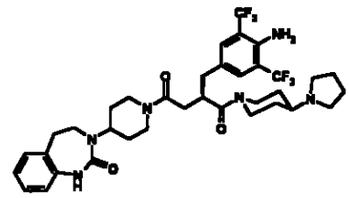
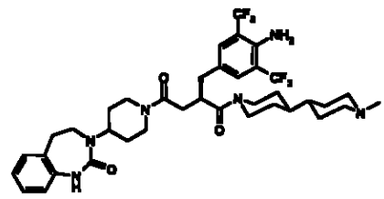
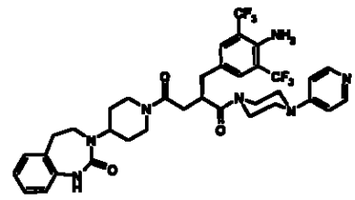
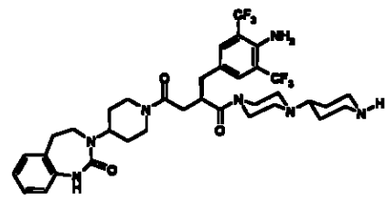
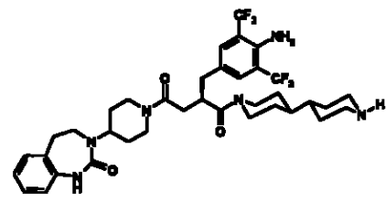
Rendimiento: 230 mg (49% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 738

R_f = 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 50:50:5)

Análogamente, pueden prepararse los siguientes compuestos:

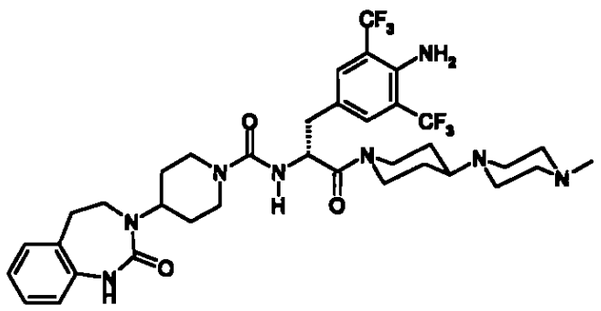
Ejemplo	Estructura

Ejemplo	Estructura
11.9	
11.10	
11.11	
11.12	
11.13	
11.14	

Ejemplo 12

{(R)-1-(4-amino-3,5-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

---



12a (4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 7,2 g (28,0 mmol) de 4-amino-3,5-bis-trifluorometil-benzaldehído (Ejemplo 11a) en 100 ml de MeOH, se añadieron en porciones 1,06 g (28 mmol) de $NaBH_4$, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La solución de reacción se acidificó con HCl 1 M, se concentró i.vac., el residuo se mezcló con 150 ml de agua y 150 ml de EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE/EtOAc 9:1).

Rendimiento: 5,1 g (70% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 258
R_f = 0,15 (gel de sílice, PE/EtOAc 9:1)

12b 4-clorometil-2,6-bis-trifluorometil-fenilamina

A una solución de 5,1 g (19,68 mmol) de (4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanol en 80 ml de DCM se añadie-

ron, a TA, 4,35 ml (60 mmol) de cloruro de tionilo, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La solución de reacción se vertió sobre hielo y solución gélida de $NaHCO_3$, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 5,4 g (99% del teórico)

R_f = 0,55 (gel de sílice, PE/EtOAc 4:1)

12c Éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-malónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de etanolato de sodio (preparada por reacción de 0,46 g (20,0 mmol) de sodio con EtOH) en 50 ml de EtOH seco, se añadieron 4,34 g (20,0 mmol) de éster dietílico de ácido 2-acetilamino-malónico y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a TA. A continuación, se añadió gota a gota, en el espacio de 5 min, una solución de 5,4 g (19,45 mmol) de 4-clorometil-2,6-bis-trifluorometil-fenilamina en 100 ml de 1,4-dioxano, la solución de reacción se agitó durante otras 4 h a TA, se mezcló con 1 l de agua y se agitó durante una noche. El precipitado resultante se separó por filtración, se continuó lavando con agua y se secó al aire.

Rendimiento: 5,2 g (57% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 459

R_f = 0,65 (gel de sílice, PE/EtOAc 2:1)

12d Éster mono-etílico de ácido 2-acetilamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-malónico

A una solución de 5,1 g (11,13 mmol) de éster dietílico de ácido 2-acetilamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-malónico en 80 ml de EtOH seco se añadieron 2,0 ml de solución de NaOH 6 M, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac., el residuo se recogió en 150 ml de agua y se

acidificó con HCl 1 M, la fase acuosa se extrajo con 150 ml de EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 4,3 g (90% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 431
R_f = 0,1 (gel de sílice, PE/EtOAc 2:1)

12e Éster etílico de ácido 2-acetilamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propiónico

Una solución de 4,3 g (10,0 mmol) de éster monoetílico de ácido 2-acetilamino-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-malónico en 200 ml de isopropanol y 80 ml de tolueno se calentaron durante 15 h hasta 100ºC. Se concentró i.vac., y el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 3,8 g (98% del teórico)
R_f = 0,60 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

12f Éster etílico de ácido (R)-2-acetilamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propiónico

A una solución calentada a 37ºC de 3,65 g (20,5 mmol) de Na_2HPO_4 dihidrato en 130 ml de agua se añadieron 4 ml de Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) y, mediante la adición de Na_2HPO_4 dihidrato, se ajustó un valor del pH de 7,5. A continuación, a 37ºC y bajo agitación, se añadió gota a gota una solución de 3,8 g (9,84 mmol) de éster etílico de ácido 2-acetilamino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propiónico en 40 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 7,4-7,6. Después de efectuada la adición, se continuó agitando durante 4 h a 37ºC. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se combinó con 300 ml de DCM, 300 ml de solución de K_2CO_3 al 15% y 200 ml de agua. La

fase orgánica se separó, se lavó con solución de K_2CO_3 al 7% y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el producto bruto (2,2 g) se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

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

R_f = 0,60 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

12g Éster etílico de ácido (R)-2-amino-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propiónico

Una solución de 2,2 g del producto bruto anterior se calentó a reflujo en HCl 4 M durante 1,5 h. Se concentró i.vac., el residuo se recogió en 50 ml de EtOH y 50 ml de HCl etanólico (11,5 M) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró de nuevo i.vac., se mezcló con 50 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se extrajo con 200 ml de EtOAc, la fase orgánica se separó y se concentró i.vac. El producto bruto (1,8 g) se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 345$

R_f = 0,50 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

12h Éster etílico de ácido (R)-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una solución, enfriada hasta -5IC, de 1,8 g del producto bruto anterior en 50 ml de THF se añadieron 0,94 g (5,7 mmol) de CDT, y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 45 min a esa temperatura y, después de retirar el baño de hielo, durante otros 30 min. Después, se efectuó la adición de una solución de 1,28 g (5,2 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona en 50 ml de DMF. La solución de reacción se calentó durante 2 h hasta 80IC, después del enfriamiento se

concentró i.vac., el residuo se mezcló con 150 ml de EtOAc y 150 ml de solución de ácido cítrico al 10%, la fase orgánica se separó, se lavó con 150 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el producto bruto (3,7 g) se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

ESI-MS: $(M+H)^+ = 616$

R_f = 0,25 (gel de sílice, EtOAc)

12i Ácido (R)-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una solución de 3,7 g del producto anterior en 50 ml de THF se añadió una solución de 0,4 g (9,5 mmol) de hidróxido de litio hidrato en 50 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. El THF se eliminó i.vac., se mezcló con 100 ml de agua y se acidificó con HCl 1 M. El producto precipitado se filtró con succión, se lavó con 50 ml de agua y se secó en la estufa de secado a 601C.

Rendimiento: 2,6 g (90% del teórico referido a 12f)

ESI-MS: $(M-H)^- = 586$

Tiempo de retención (HPLC): 7,1 min (Método A)

12k {(R)-1-(4-amino-3,5-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

A una solución de 500 mg (0,85 mmol) de ácido (R)-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, 289 mg (0,9 mmol) de TBTU y 0,28 ml (2,0 mmol) de trietilamina en 50 ml de THF se añadieron 155 mg (0,85 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se

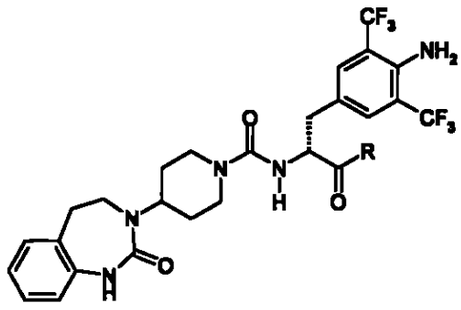
concentró i.vac., el residuo se recogió en 100 ml de EtOAc y 100 ml de solución de ácido cítrico al 10%, se separó la fase orgánica y el disolvente se eliminó i.vac. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM a DCM/MeOH/NH_3 10:85:5).

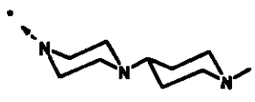
Rendimiento: 570 mg (89% del teórico)

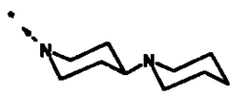
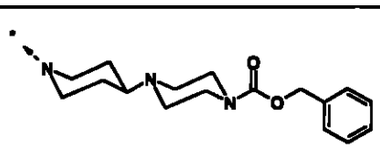
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 753

R_f= 0,5 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 85:15:1,5)

Análogamente, a partir de ácido (R)-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos:



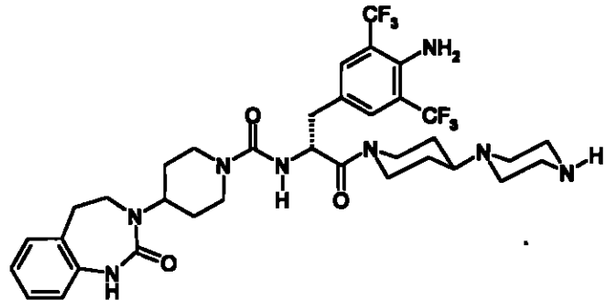
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Valor de R_f basado en gel de sílice (eluyente)
12.1		89	753 $[M+H]^+$	0,4 (DCM/MeOH/NH_3 85:15:1,5)

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Valor de R_f basado en gel de sílice (eluyente)
12.2		64	738 $[M+H]^+$	0,5 (DCM/MeOH/ NH_3 85:15:1,5)
12.3		80	873 $[M+H]^+$	

El Ejemplo 12.3 se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 12.4

[(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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



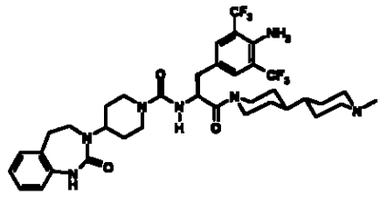
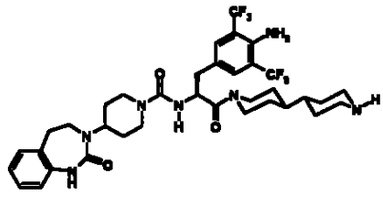
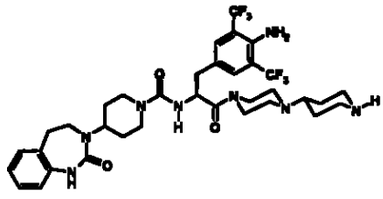
Preparada análogamente al Ejemplo 11.8, a partir de 450 mg (0,52 mmol) de éster bencílico de ácido 4-[1-((R)-3-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico (producto bruto del Ejemplo 12.3).

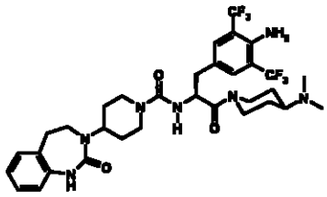
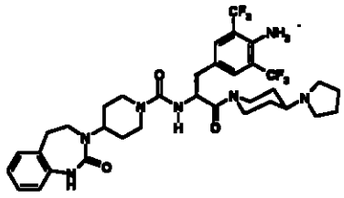
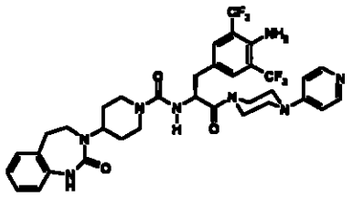
Rendimiento: 200 mg (53% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 739$

R_f= 0,3 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 50:50:5)

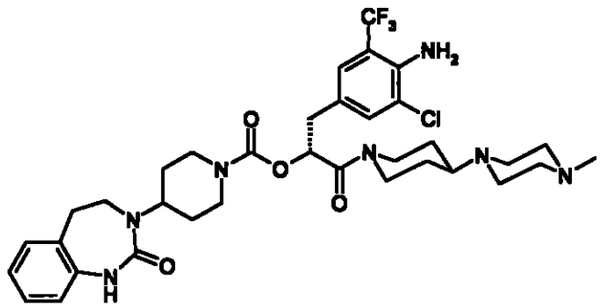
Análogamente, se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura
12.5	
12.6	
12.7	

Ejemplo	Estructura
12.8	
12.9	
12.10	

Ejemplo 13

Éster (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-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



13a (S)-3-[(R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-benciloxi-propionil]-4-bencil-oxazolidin-2-ona

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución enfriada a -60ºC de 5,1 ml (5,1 mmol, 1 M en THF) de bis-trimetilsi-lilamida de sodio en 4 ml de THF se añadió gota a gota, en el espacio de 10 min, una solución enfriada a -60ºC de 1,33 g (4,1 mmol) de (S)-4-bencil-3-(2-benciloxi-acetil)-oxazolidin-2-ona en 15 ml de THF, y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 1 h a esta temperatura. Después se enfrió hasta -70ºC y se añadió lentamente una solución de 2,0 g (8,2 mmol) de 2-cloro-4-clorometil-5-trifluorometil-fenilamina (Ejemplo 2a) en 15 ml de THF. La solución de reacción se mantuvo durante una noche a -70ºC y luego, en el espacio de 2 h se dejó calentar hasta TA. Se mezcló con 50 ml de solución saturada de NH_4Cl, se extrajo con 50 ml de EtOAc, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo de nuevo con 50 ml de EtOAc, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 100 ml de solución saturada de NaCl y solución de $KHSO_4$ 1 M y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE/EtOAc 4:1).

Rendimiento: 2,1 g (96% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 533/535

R_f= 0,15 (gel de sílice, PE/EtOAc 4:1)

13b Ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-

2-benciloxi-propiónico

A una solución, enfriada hasta 0ºC, de 2,1 g (3,94 mmol) de (S)-3-[(R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-benciloxi-propionil]-4-bencil-oxazolidin-2-ona en 50 ml de THF se añadieron una solución de 0,34 g (8,0 mmol) de hidróxido de litio hidrato y 1,38 ml (16 mmol, 35% en agua) de H_2O_2 en 25 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0ºC. Se mezcló con 5 ml de solución saturada de Na_2SO_3 y 5 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, se continuó agitando durante 30 min y luego se separó i.vac. el THF. El residuo acuoso se extrajo dos veces, en cada caso con 50 ml de EtOAc, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el producto bruto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

13c (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-benciloxi-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

A una solución de 1,5 g (4,01 mmol) de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-benciloxi-propiónico en 50 ml de THF se añadieron 1,35 g (4,20 mmol) de TBTU, 0,70 ml (5,0 mmol) de trietilamina y 0,75 g (4,01 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La solución de reacción se concentró i.vac., el residuo se mezcló con 200 ml de EtOAc y 200 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, la fase orgánica se separó y se extrajo con 100 ml de solución de ácido cítrico al 5%. El extracto en ácido cítrico se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo dos veces, en cada caso con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se concentraron i.vac. y el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento:	1,75 g (81% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 539/541 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	5,9 min (Método A)

13d (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

A una suspensión de 450 mg (0,84 mmol) de (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-benciloxi-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona y 380 mg (2,5 mmol) de NaI en 30 ml de acetonitrilo se añadieron 0,32 ml (2,5 mmol) de cloro-trimetil-silano, y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a 80ºC. Se mezcló con 30 ml de EtOH y 20 ml de isopropanol, se agitó durante 30 min a TA, se añadieron 15 ml de solución de NH_3 y se agitó durante otros 30 min. Se concentró i.vac., el residuo se mezcló con 100 ml de solución de K_2CO_3 al 15%, se extrajo con 100 ml de EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con solución de Na_2SO_3 al 3% y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 300 mg (80% del teórico)

Tiempo de retención (HPLC): 3,7 min (Método A)

13e 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 etildiisopropilamina en 75 ml de DCM se añadieron 6 g (12,1 mmol) de fosgeno (al 20 por ciento en peso en tolueno), y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 30 min a esta temperatura. Después, se dejó calentar hasta TA, se concentró i.vac. hasta aproximadamente 50 ml y se filtró sobre gel de sílice, éste se lavó 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)

13f Éster (R)-1-(4-amino-3-cloro-5-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

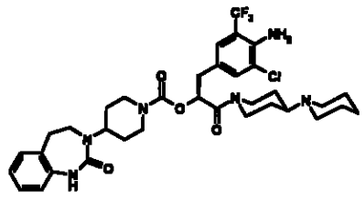
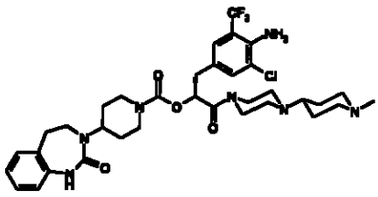
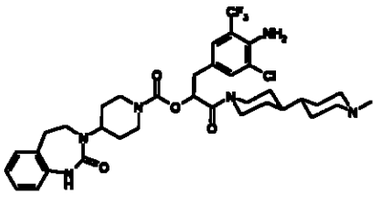
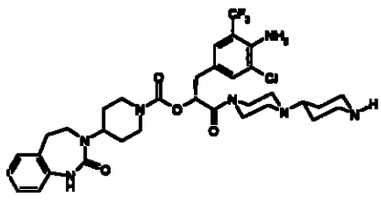
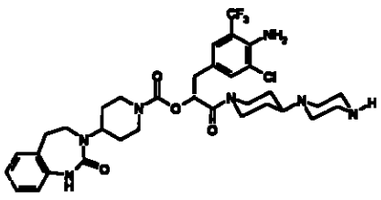
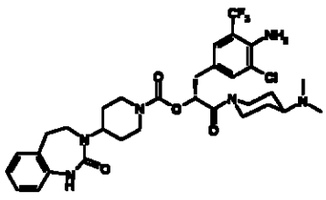
Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución enfriada hasta 0ºC, de 300 mg (0,67 mmol) de (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona en 30 ml de THF se añadieron 31 mg (0,7 mmol) de NaH (al 55% en aceite mineral), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. Después se añadieron en porciones 246 mg (0,8 mmol) de cloruro de 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-carbonilo, y la solución de reacción se agitó durante 3 h a TA después de retirar el baño de enfriamiento. Se concentró i.vac., el residuo se mezcló con 4 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC-MS.

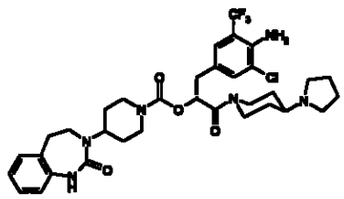
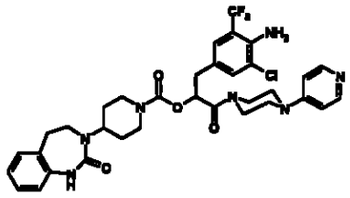
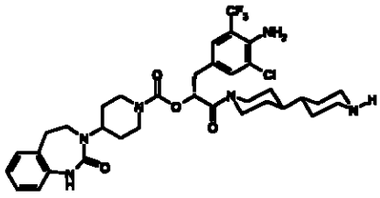
Rendimiento: 88 mg (15% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 720/722 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 6,0 min (Método A)

Análogamente a los Ejemplos 13c, 13d y 13f, a partir de ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-benciloxi-propiónico y de las respectivas aminas se pueden preparar los siguientes compuestos:

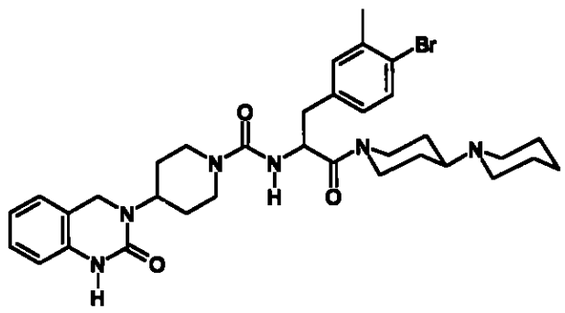
Ejemplo	Estructura
13.1	
13.2	
13.3	
13.4	
13.5	
13.6	

Ejemplo	Estructura
13.7	
13.8	
13.9	

Ejemplo 14

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

---



14a Hidrocloruro de éster etílico de ácido 2-amino-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-propiónico

La mezcla a base de 31,4 g (115 mmol) de éster N-(difenilmetilen)-glicinetílico, 28,5 g (108 mmol) de bromuro de (4-bromo-3-metilfenil)-metilo, 3,55 g (11,0 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio, 116 g (550 mmol) de K_2CO_3 y 400 ml de acetonitrilo se calentó durante 4 h a reflujo. El sólido se separó por filtración y las aguas madre se concentraron por evaporación en vacío. El residuo se recogió en 500 ml de terc.-butil-metil-éter y, después de la adición de 200 ml de HCl al 10%, se agitó durante una noche a TA. La fase orgánica se separó, la acuosa se lavó todavía dos veces con sendos 50 ml de terc.-butil-metil-éter, luego se neutralizó, bajo enfriamiento exterior con hielo, con solución de Na_2CO_3 al 10% y se extrajo hasta agotamiento con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron todavía dos veces con sendos 50 ml de agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron sobre carbón activo y se concentraron en vacío. El residuo oleoso remanente se redisolvió en 50 ml de EtOH anhidro, se mezcló con solución etérea de HCl y luego se diluyó con terc.-butil-metil-éter hasta un volumen total de 500 ml. Después de agitar durante 20 minutos, resultó un precipitado incoloro cristalino que se filtró y se secó al aire.

Rendimiento: 17,6 g (47% del teórico)

R_f= 0,45 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

14b Éster etílico de ácido 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A una suspensión, enfriada con hielo, de 6,45 g (20,0 mmol) de hidrocloruro de éster etílico de ácido 2-amino-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-propiónico en 50 ml de DMF se añadieron 3,28 g (20,0 mmol) de CDT y 2,77 ml (20,0 mmol) de

trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 h a 0ºC y durante 1 hora a TA y luego se mezcló con la suspensión de 4,63 g (20,0 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona en 50 ml de DMF. La mezcla se calentó durante 1,5 h a 80ºC y luego se incorporó con agitación en 500 ml de agua. El precipitado solidificado después de algún tiempo se desmenuzó con ayuda de un agitador Ultra-Turrax, se lavó a fondo con agua, se filtró y se secó a 50ºC en la estufa de secado por aire circulante.

Rendimiento: 11,9 g (97% del teórico, contiene 1,0 eq. de DMF)

R_f= 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

14c Ácido 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

A la solución de 10,9 g (20 mmol) de éster etílico de ácido 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico en 60 ml de EtOH se añadieron 60 ml de NaOH 1 M y la mezcla se calentó a continuación durante 2 h a reflujo. Después de enfriar, se diluyó con 50 ml de agua y se acidificó con solución de ácido cítrico al 20%. El precipitado resultante se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó a 50ºC en una estufa de aire circulante.

Rendimiento: 9,6 g (93% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 513/515 (Br)

R_f= 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

14d [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 515 mg (1,00 mmol) de ácido 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-

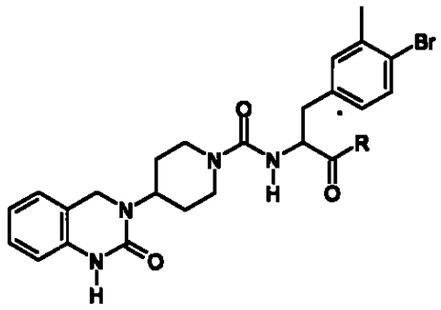
dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 177 mg (1,00 mmol) de [1,4']bipiperidinilo, se obtuvo el producto.

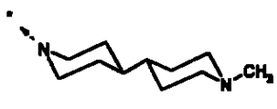
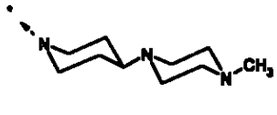
Rendimiento: 320 mg (48% del teórico)

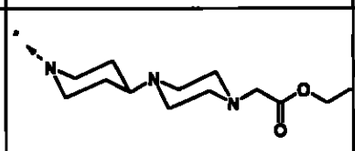
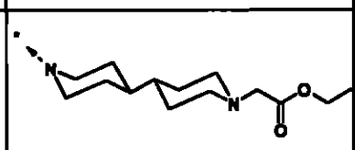
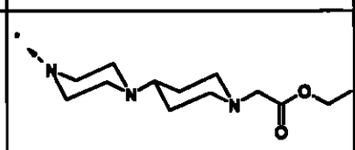
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 665/667 (Br)

R_f= 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Análogamente, a partir de ácido 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y de la cantidad correspondiente de amina se prepararon los siguientes compuestos:

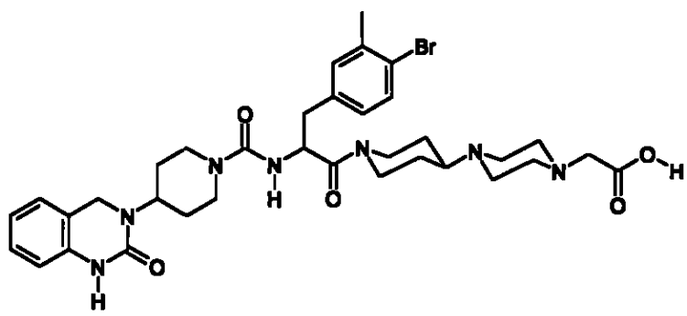


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
14.1		52	679/681 $[M+H]^+$	0.28 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
14.2		50		0.24 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
14.3		25	680/682 $[M+H]^+$	0.19 (DCM/MeOH/NH_3

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
				9:1:0,1)
14.4		25	774/776 $[M+Na]^+$	0,45 (DCM/MeOH 9:1)
14.5		40	751/753 $[M+H]^+$	0,48 (DCM/MeOH 9:1)
14.6		28	774/776 $[M+Na]^+$	0,39 (DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 15

Ácido {4-[1-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-acético



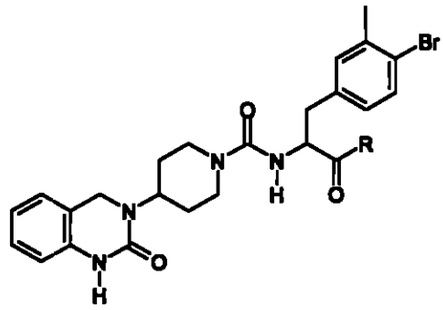
A una solución de 80 mg (0,11 mmol) de éster etílico de ácido {4-[1-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-

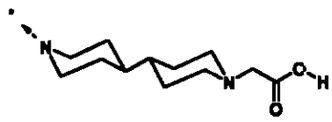
dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético (Ejemplo 14.4) en 4 ml de THF se añadieron 1,0 ml (1,00 mmol) de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA y el disolvente se eliminó i.vac. Al residuo se añadió 1 ml de HCl 1 M y se concentró de nuevo por evaporación hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOH y, después de la filtración, las aguas madre se concentraron por evaporación i.vac. El residuo se trituró con diisopropiléter y, después de la filtración, se secó al aire.

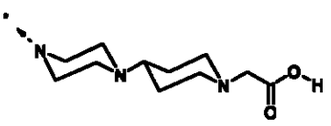
Rendimiento: 80 mg (100% del teórico)

Tiempo de retención (HPLC): 5,9 min (Método A)

Análogamente, a partir de los respectivos ésteres etílicos (Ejemplos 14.5 y 14.6), se prepararon los siguientes compuestos:

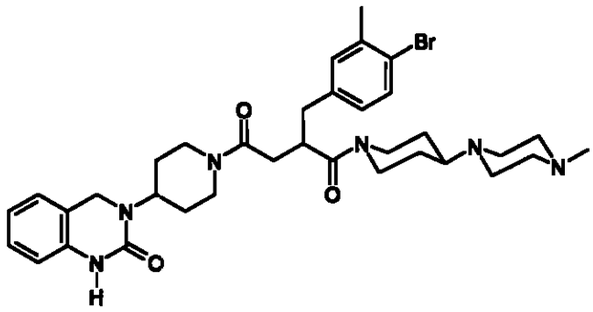


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice) o tiempo de retención HPLC
15.1		59	745/747 $[M+Na]^+$	0,12 (DCM/MeOH 9:1)

15.2		81	722/724 $[M-H]^-$	5,5 min (A)

Ejemplo 16

2-(4-bromo-3-metil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



16a Éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico

Análogamente al Ejemplo 2b, a partir de 11,4 g (41,7 mmol) de éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-etoxicarbonil-succínico y 11,0 g (41,7 mmol) de 1-bromo-4-bromometil-2-metil-benceno, se preparó el producto.

Rendimiento: 21,3 g (100% del teórico)

R_f: 0,64 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

16b Éster etílico de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico

Análogamente al Ejemplo 2c, a partir de 21,3 g (41,7 mmol) de éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico, se preparó el producto.

Rendimiento: 7,8 g (47% del teórico)
R_f: 0,26 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

16c Éster dietílico de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

Análogamente al Ejemplo 2d, a partir de 7,80 g (19,4 mmol) de éster etílico de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico y 4,50 g (19,4 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, se preparó el producto.

Rendimiento: 8,30 g (70% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ = 613/615 (Br)
R_f= 0,80 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

16d Ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente al Ejemplo 2e, a partir de 8,30 g (13,5 mmol) de éster dietílico de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico, se preparó el producto.

Rendimiento: 5,10 g (74% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ = 513/515 (Br)
R_f= 0,20 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

16e 2-(4-bromo-3-metil-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

Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 0,51 g (1,00 mmol) de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 0,18 g (1,00 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina,

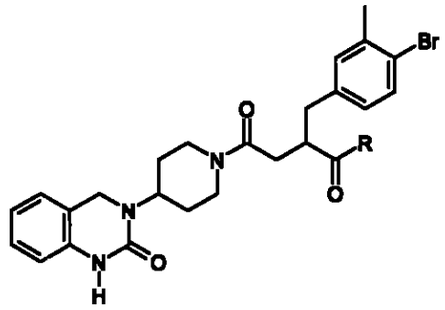
se preparó el producto.

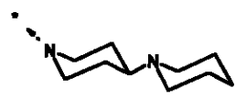
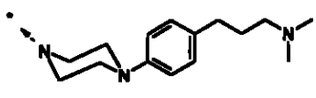
Rendimiento: 250 g (37% del teórico)

EI-MS: $(M)^+$ = 678/680 (Br)

R_f= 0,50 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

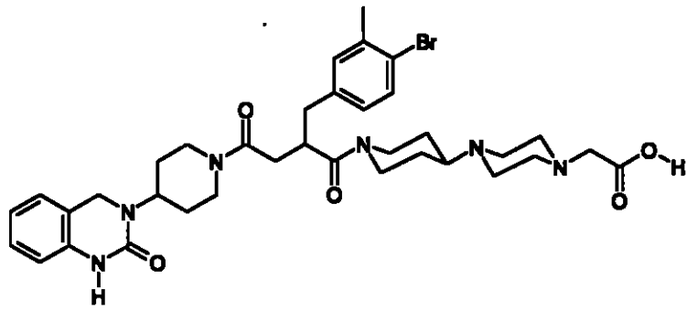
Análogamente, a partir de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
16.1		44	677/679 $[M]^+$	0,50 (DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)
16.2		46	663/665 $[M]^+$	0,52 (DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)
16.3		27	742/744 $[M]^+$	0,56 (DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 16.4

Ácido [4-(1-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético



Esta síntesis se llevó a cabo por el robot de síntesis Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Suiza).

Tanda:

AGV 1: 102 mg (0,20 mmol) de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 3 ml de THF;

AGV 2: 51 mg (0,20 mmol) de éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético en 2 ml de THF;

AGV 3: 64 mg (0,20 mmol) de TBTU en 2 ml de DMF;

AGV 4: 0,14 ml (1,00 mmol) de trietilamina;

AGV 5: 1,00 ml de NaOH 4 M;

AGV 6: 1,00 ml de HCl 4 M;

AGV 7: 6 ml de THF.

Los AGVs 1 a 4 se situaron de manera correspondiente y luego fueron conjuntamente pipeteados por el robot y sacudidos durante 8 h a TA. Las mezclas de reacción se

concentraron por evaporación, se combinaron en cada caso con 7 ml de EtOAc y las soluciones resultantes se lavaron en cada caso con 10 ml de solución de K_2CO_3 al 10% y con 6 ml de agua y se liberaron de nuevo de disolvente. Los residuos se disolvieron en cada caso en AGV 7 y, después de la adición de AGV 5, se agitaron a TA durante 6 h. Las mezclas de reacción se neutralizaron en cada caso mediante la adición de AGV 6 y luego se concentraron por evaporación. El residuo obtenido se disolvió en cada caso en 1,9 ml de DMF y se añadió a una placa de microtitulación. La muestra se separó mediante instalación de HPLC-MS (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems for HPLC en LC/MS), y el producto se reunió de modo controlado en masa. El producto final se liofilizó.

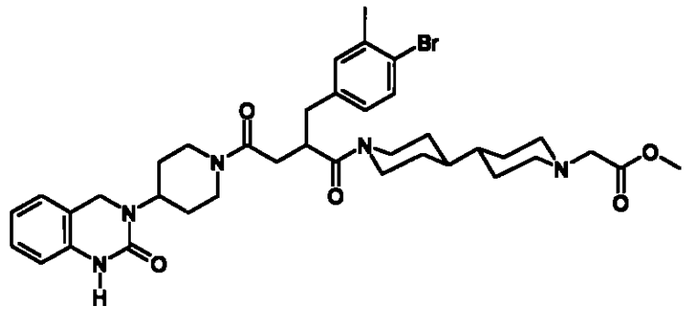
Rendimiento: 4 mg (3% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 721/723 (Br)

$(M+H)^+$ = 723/725 (Br)

Ejemplo 16.5

Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético



Esta síntesis se llevó a cabo por el robot de síntesis

Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Suiza).

Tanda:

AGV 1: 206 mg (0,40 mmol) de ácido 2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico en 3 ml de THF;

AGV 2: 102 mg (0,40 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']-bipiperidinil-1-il)-acético en 4 ml de THF;

AGV 3: 128 mg (0,20 mmol) de TBTU en 4 ml de DMF;

AGV 4: 0,14 ml (1,00 mmol) de trietilamina;

Los AGVs 1 a 4 se situaron de manera correspondiente y luego fueron conjuntamente pipeteados por el robot y sacudidos durante 8 h a TA. Las mezclas de reacción se concentraron por evaporación, se combinaron en cada caso con 7 ml de EtOAc y 6 ml de solución de K_2CO_3 al 10%, se sacudieron intensamente y la fase acuosa se retiró y desechó. La fase orgánica se concentró por evaporación y se disolvió en 6 ml de MeOH. Un tercio de esta solución fue retirado y añadido a una placa de microtitulación. La muestra se separó mediante instalación de HPLC-MS (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems para HPLC y LC/MS), y el producto se reunió de modo controlado en masa. El producto final se liofilizó.

Rendimiento: 9 mg (9% del teórico)

ESI-MS: $(M)^+$ = 735/737 (Br)

R_f = 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

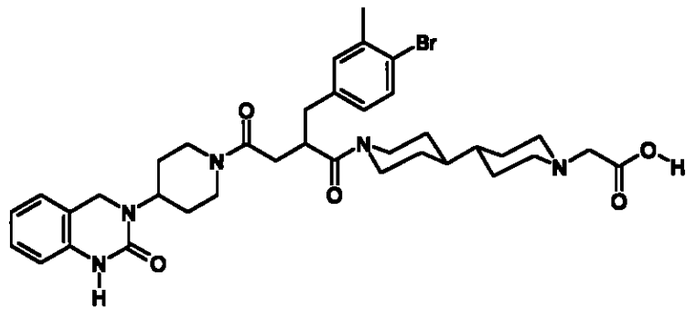
Los restantes 2/3 de solución de MeOH se concentraron por evaporación y el producto bruto (195 mg) se hizo reaccionar ulteriormente en el Ejemplo 16.6.

Ejemplo 16.6

Ácido (1'-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-

dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']-bipiperidinil-1-il)-acético

---



Esta síntesis se llevó a cabo por el robot de síntesis Chemspeed ASW2000 (Chemspeed Ltd., Rheinstraße 32, CH-4302 Augst, Suiza).

Tanda:

AGV 1: 195 mg (0,26 mmol) de éster metílico de ácido(1'-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético;

AGV 2: 5 ml de MeOH;

AGV 3: 1,00 ml de NaOH 4 M;

AGV 4: 1,00 ml de HCl 4 M;

AGV 1 se disolvió en AGV 2 y, a continuación, se añadió AGV 3. La tanda se sacudió durnate 5 h a 201C y, a continuación, se neutralizó con AGV 4. La mezcla de reacción se concentró por evaporación y se disolvió en 2 ml de DMF. La muestra se separó mediante instalación de HPLC-MS (Agilent Technologies, Agilent 1100 Series Modules and Systems para HPLC y LC/MS), y el producto se reunió de modo controlado en masa. El producto final se liofilizó.

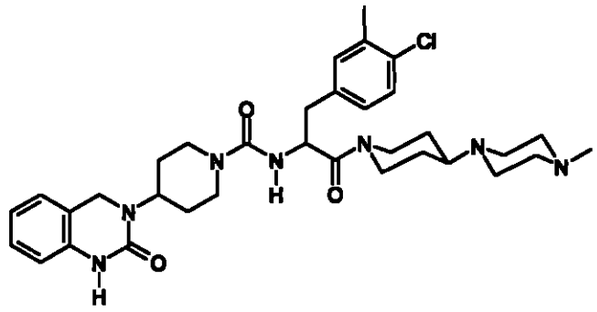
Rendimiento: 22 mg (11% del teórico)

ESI-MS: $(M)^+$ = 722/724 (Br)

R_f = 0,22 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 17

{1-(4-cloro-3-metil-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



17a Hidrocloruro de éster etílico de ácido 2-amino-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-propiónico

Análogamente al Ejemplo 14a, a partir de 31,4 g (115 mmol) de éster N-(difenilmetilen)-glicinetílico y 25,2 g (115 mmol) de 4-bromometil-1-cloro-2-metil-benceno, se preparó el producto.

Rendimiento:	20,4 g (64% del teórico)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 241/243 (Br)
R_f =	0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

17b Éster etílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

Análogamente al Ejemplo 14b, a partir de 5,56 g (20,0 mmol) de hidrocloruro de éster etílico de ácido 2-amino-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-propiónico y 4,63 g (20,0 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, se obtuvo el producto.

Rendimiento: 9,50 g (95% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 497/499 (Cl)

17c Ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

Análogamente al Ejemplo 14c, a partir de 9,50 g (19,0 mmol) de éster etílico de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, se obtuvo el producto.

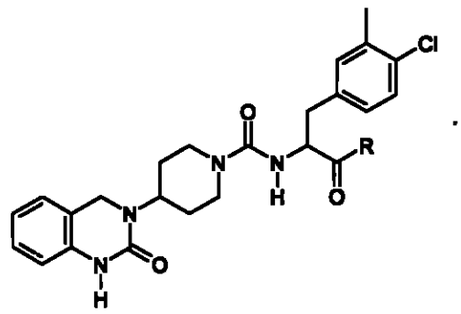
Rendimiento: 8,90 g (99% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 469/471 (Cl)
R_f = 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

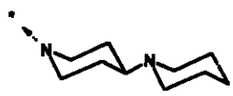
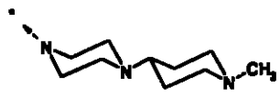
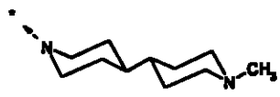
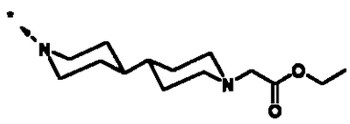
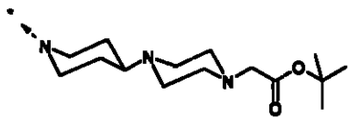
17d {1-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo- 1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 706 mg (1,50 mmol) de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 275 g (1,50 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina se preparó el producto.

Rendimiento: 250 mg (26% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 636/638 (Cl)
R_f = 0,17 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Análogamente, a partir de ácido 3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y de la cantidad correspondiente de amina se prepararon los siguientes compuestos:

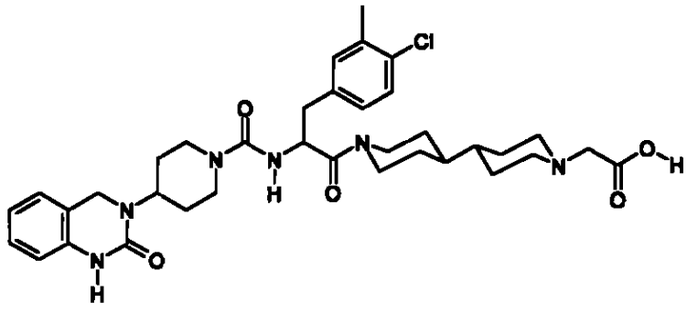


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
17.1		54	621/623 $[M+H]^+$	0,33 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
17.2		35	636/638 $[M+H]^+$	0,18 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
17.3		27	635/637 $[M+H]^+$	0,26 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
17.4		24	707/709 $[M+Na]^+$	0,49 (DCM/MeOH 9:1)
17.5		37	736/738 $[M+Na]^+$	0,39 (DCM/MeOH 9:1)
17.6		37	703/705 $[M+Na]^+$	0,36 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 18

Ácido [1'-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

---



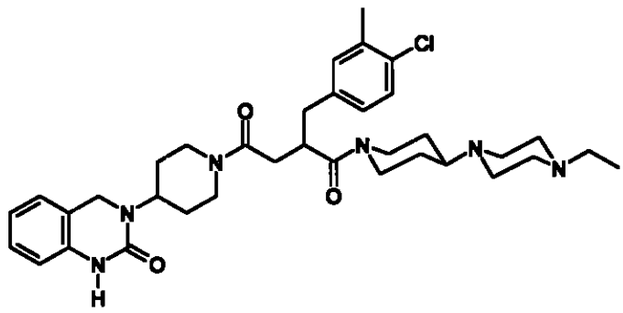
Análogamente al Ejemplo 15, a partir de 220 mg (0,28 mmol) de éster etílico de ácido [1'-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino)-propionil)-[4,4']biperidinil-1-il]-acético, se preparó el producto.

Rendimiento: 190 mg (99% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 679/681 (Cl)
R_f = 0,13 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 19

2-(4-cloro-3-metil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



19a Éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico

Análogamente al Ejemplo 2b, a partir de 19,5 g (71,0 mmol) de éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-etoxicarbonil-succínico y 15,5 g (71,0 mmol) de 4-bromometil-1-cloro-2-metil-benceno, se preparó el producto.

Rendimiento: 25,7 g (88% del teórico)

R_f = 0,74 (gel de sílice, DCM)

19b Éster etílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico

Análogamente al Ejemplo 2c, a partir de 21,3 g (41,7 mmol) de éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico, se preparó el producto.

Rendimiento: 22,2 g (100% del teórico)

R_f = 0,18 (gel de sílice, DCM)

19c Éster dietílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

Análogamente al Ejemplo 2d, a partir de 8,00 g (22,4 mmol) de éster etílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico y 5,18 g (22,4 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, se preparó el producto.

Rendimiento: 9,20 g (72% del teórico)

EI-MS: $(M)^+$ = 569/570 (Cl)
R_f = 0,64 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

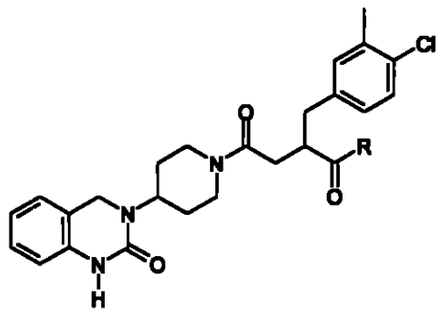
19d Ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

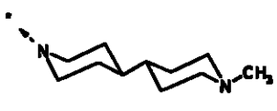
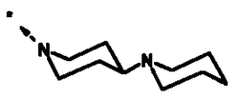
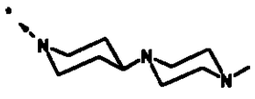
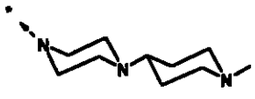
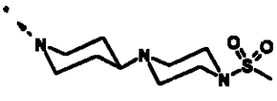
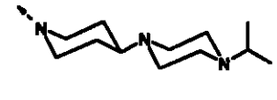
Análogamente al Ejemplo 2e, a partir de 9,20 g (16,2 mmol) de éster dietílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico, se preparó el producto.
Rendimiento: 7,20 g (95% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 468/470 (Cl)

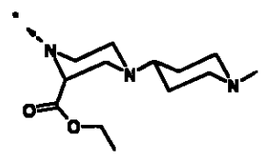
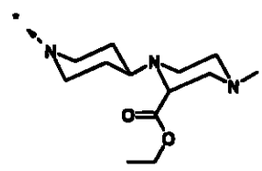
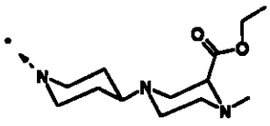
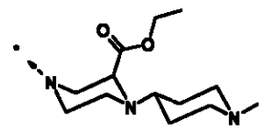
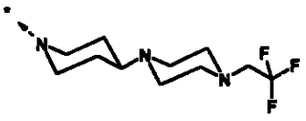
19e 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-1-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 470 mg (1,00 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 593 mg (1,10 mmol) de Tris-trifluoroacetato de 1-etil-4-piperidin-4-il-piperazina, se preparó el producto.
Rendimiento: 280 mg (43% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ = 648/650 (Cl)
R_f = 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Análogamente, a partir de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos:

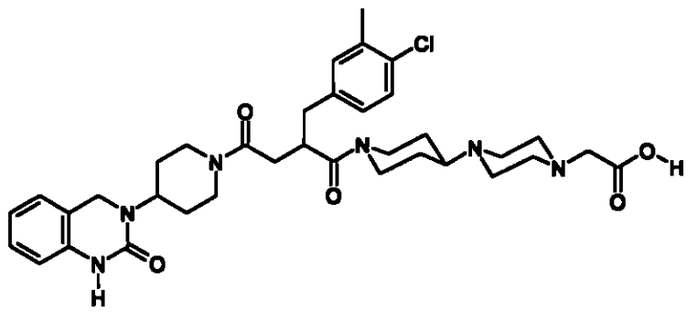


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
19.1		48	634/636 $[M]^+$	0,49 (DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)
19.2		32	620/622 $[M+H]^+$	0,54 (DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)
19.3		44	635/637 $[M+H]^+$	0,50 (DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)
19.4		39	635/637 $[M+H]^+$	0,49 (DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)
19.5		57	698/700 $[M]^+$	0,54 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
19.6		50	662/664 $[M]^+$	0,48 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
19.7		1	707/709 $[M+H]^+$	0,76 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,2)
19.8		30	707/709 $[M+H]^+$	0,77 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,2)
19.9		11	707/709 [M+H]+	0,56 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,2)
19.10		8	707/709 $[M+H]^+$	0,56 (EtOAc/MeOH/NH_3 8:2:0,2)
19.11		30	702/704 $[M+H]^+$	0,36 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
19.12		41	703/705 $[M+H]^+$	0,72 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,1)

Ejemplo 19.13

Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

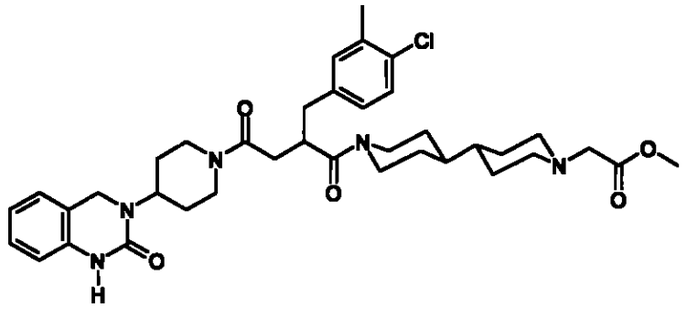


Análogamente al Ejemplo 16.4, a partir de 94 mg (0,20 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 51 mg (0,20 mmol) de éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético, se obtuvo el producto.

Rendimiento:	27 mg (19% del teórico)
EI-MS:	$(M)^+$ = 679/681 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	5,9 min (Método A)

Ejemplo 19.14

Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético



Análogamente al Ejemplo 16.5, a partir de 188 mg (0,40 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-

1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 102 mg (0,40 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético, se obtuvo el producto.

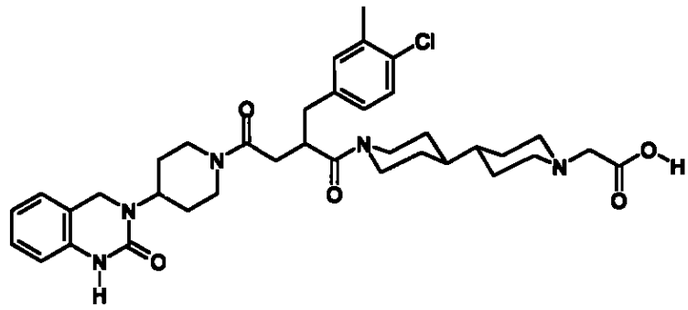
Rendimiento: 27 mg (30% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 692/694 (Cl)

R_f = 0,36 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 19.15

Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']-bipiperidinil-1-il)-acético



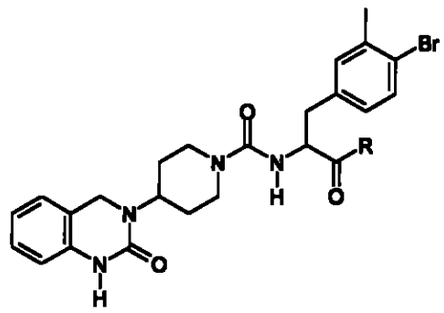
Análogamente al Ejemplo 16.6, a partir de 184 mg (0,26 mmol) de éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético, se obtuvo el producto.

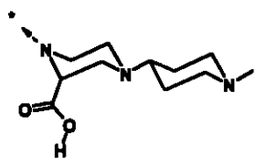
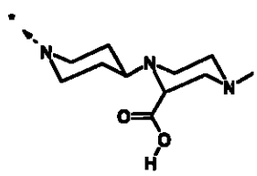
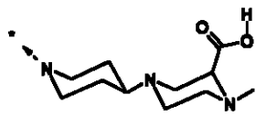
Rendimiento: 30 mg (16% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 678/680 (Cl)

R_f = 0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

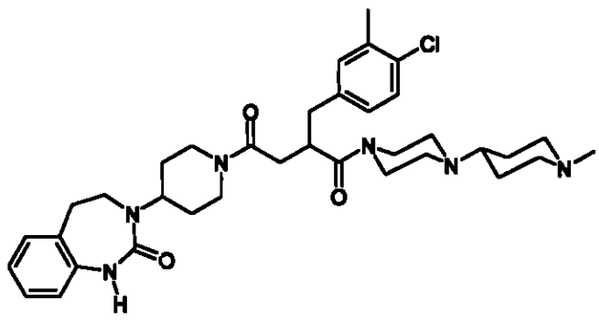
Análogamente al Ejemplo 15, a partir de los respectivos ésteres etílicos (Ejemplos 19.7 a 19.9), se prepararon los siguientes compuestos:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
19.16		18	679/681 $[M+H]^+$	0,5 (EtOAc/MeOH/NH_3 6:4:0,)
19.17		50	679/681 $[M+H]^+$	0,1 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,2)
19.18		48	679/681 $[M+H]^+$	0,14 (EtOAc/MeOH/NH_3 6:4:0,4)

Ejemplo 20

2-(4-cloro-3-metil-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



20a Éster dietílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

Análogamente al Ejemplo 2d, a partir de 1,43 g (4,00 mmol) de éster etílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico y 981 mg (4,00 mmol) de 3-(1-metil-piperidin-4-il)-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se preparó el producto.

Rendimiento: 2,10 g (90% del teórico)

R_f = 0,69 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

20b Ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente al Ejemplo 2e, a partir de 2,10 g (3,60 mmol) de éster dietílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il-piperidin-1-il]-etil}-malónico, se preparó el producto. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 1,20 g (69% del teórico)

20c 2-(4-cloro-3-metil-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

Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 800 mg (1,65 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 302 mg (1,65 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina, se preparó el producto.

Rendimiento: 400 mg (37% del teórico)

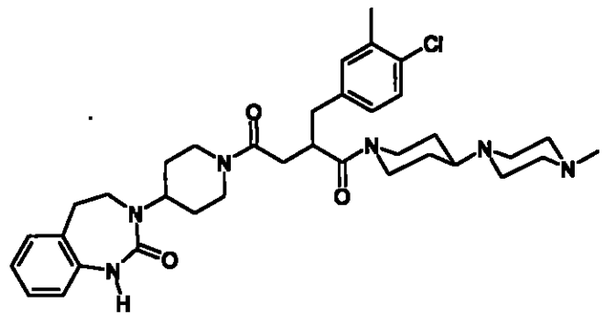
EI-MS: $(M)^+$ = 648/650 (Cl)

R_f = 0,50 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 20.1

2-(4-cloro-3-metil-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

---



Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 400 mg (0,83 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 152 mg (0,83 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se preparó el producto.

Rendimiento: 200 mg (37% del teórico)

EI-MS: $(M)^+$ = 648/650 (Cl)

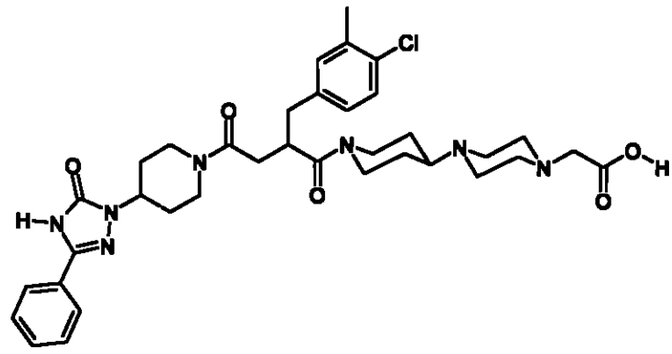
R_f = 0,51 (gel de sílice, DCM/Cyc/MeOH/NH_3

70:15:15:2)

Ejemplo 21

Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

---



21a Éster dietílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

Análogamente al Ejemplo 2d, a partir de 5,00 g (14,0 mmol) de éster etílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico y 3,42 g (14,0 mmol) de 5-fenil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-ona, se preparó el producto.

Rendimiento: 5,50 g (67% del teórico)

R_f = 0,50 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

21b Ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente al Ejemplo 2e, a partir de 5,50 g (9,43

mmol) de éster dietílico de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico, se preparó el producto.

Rendimiento: 2,80 g (62% del teórico)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 481/483 (Cl)

21c Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

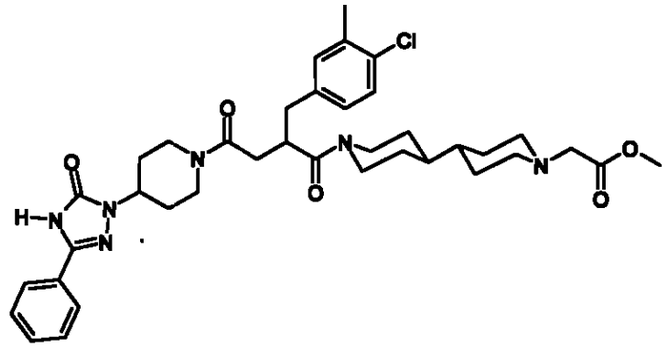
Análogamente al Ejemplo 16.4, a partir de 96 mg (0,20 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 51 mg (0,20 mmol) de éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético se obtuvo el producto.

Rendimiento: 3 mg (2% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 692/694 (Cl)

Ejemplo 21.1

Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4,4'-bipiperidinil-1-il)-acético

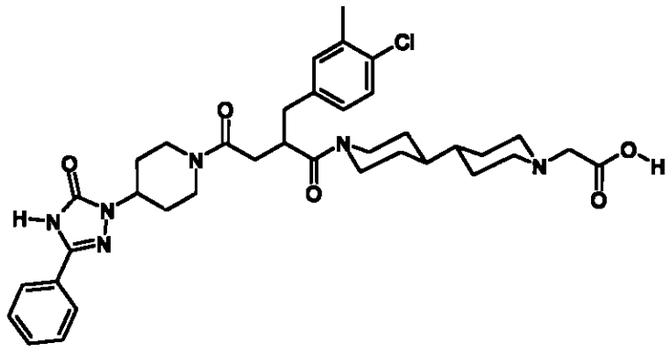


Análogamente al Ejemplo 16.5, a partir de 193 mg (0,40 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 102 mg (0,40 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético, se obtuvo el producto.

Rendimiento: 14 mg (15% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 705/707 (Cl)
R_f = 0,32 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 21.2

Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4,4'-bipiperidinil-1-il)-acético

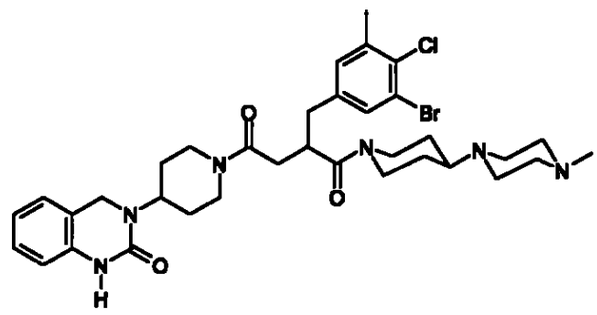


Análogamente al Ejemplo 16.6, a partir de 187 mg (0,26 mmol) de éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4,4'-bipiperidinil-1-il)-acético, se obtuvo el producto.

Rendimiento: 11 mg (6% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 691/693 (Cl)
R_f = 0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 22

2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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



22a 1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-etanona

A 59,2 g (444 mmol) de tricloruro de aluminio se añadieron gota a gota 25,0 g (148 mmol) de 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etanona. Se produjo un aumento de la temperatura hasta 70ºC. La mezcla se agitó durante 30 min a 80ºC y luego se añadieron gota a gota, a esta temperatura, 10,7 ml (170 mmol) de bromo. La solución de reacción se agitó durante 1 h a 80ºC y luego se añadió a hielo. La fase acuosa se extrajo con dietiléter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó i.vac. Se realizó una purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (tolueno).

Rendimiento: 14,0 g (38% del teórico)

EI-MS: $(M)^+$ = 246/248/250 (Br, Cl)

R_f = 0,28 (gel de sílice, tolueno)

22b Ácido 3-bromo-4-cloro-5-metil-benzoico

A una solución de 22,8 g (570 mmol) de NaOH en 114 ml

de agua se añadieron gota a gota, a 0ºC, 8,7 ml (171 mmol) de bromo, de modo que la temperatura no rebasara 10ºC. A 10ºC, se añadieron gota a gota 14,0 g (57,0 mmol) de 1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-etanona en 57 ml de 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el bromoformo resultante se separó. La fase acuosa se acidificó con HCl semiconc. y el precipitado se filtró con succión y se continuó lavando con agua.

Rendimiento: 11,0 g (78% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ = 248/250/252 (Br, Cl)
Punto de fusión: 207-209ºC

22c (3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-metanol

A una solución de 11,0 g (44 mmol) de ácido 3-bromo-4-cloro-5-metil-benzoico en 285 ml de THF se añadieron, a TA, 8,1 g (50 mmol) de CDI. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 40ºC. Esta solución se añadió a una solución de 5,38 g (142 mmol) de $NaBH_4$ en 47,5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 3 h a TA, luego se diluyó con 300 ml de agua y se acidificó con HCl semiconc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó i.vac.

Rendimiento: 9,00 g (87% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 233/235/237 (Br, Cl)
R_f = 0,62 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

22d 1-bromo-5-bromometil-2-cloro-3-metil-benceno

A una solución de 9,00 g (38 mmol) de (3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-metanol en 250 ml de dietiléter se añadieron gota a gota, a TA, 5,2 ml (19 mmol) de tribromuro de fósforo y se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4.

Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado.

Rendimiento: 10,7 g (94% del teórico)

EI-MS: $(M)^+$ = 296/298/300/302 (2Br, Cl)

R_f = 0,89 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

22e Éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico

Análogamente al Ejemplo 2b, a partir de 9,86 g (36 mmol) de éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-etoxicarbonil-succínico y 10,7 g (36 mmol) de 1-bromo-5-bromometil-2-cloro-3-metil-benceno se preparó el producto.

Rendimiento: 17,5 g (99% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 513/515/517 (Br, Cl)

R_f = 0,57 (gel de sílice, DCM)

22f Éster 1-etílico de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico

Análogamente al Ejemplo 2c, a partir de 18,0 g (37 mmol) de éster 4-terc.-butílico-éster 1-etílico de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico, se preparó el producto. El producto bruto, que todavía contenía TFA, se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 433/435/437 (Br, Cl)

22g Éster dietílico de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico

Análogamente al Ejemplo 2d, a partir de 18,2 g (42 mmol) de éster 1-etílico de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-etoxicarbonil-succínico y 9,60 g (42 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, se preparó el producto.

Rendimiento: 15,0 g (56% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ = 647/649/651 (Br, Cl)
R_f = 0,60 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

22h Ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Análogamente al Ejemplo 2e, a partir de 15,0 g (23 mmol) de éster dietílico de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-malónico se preparó el producto.

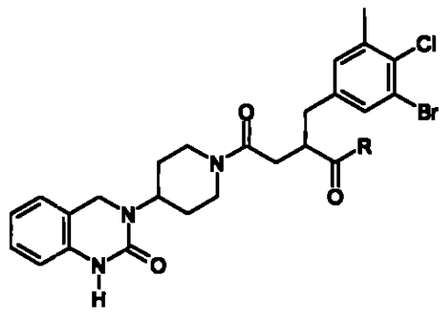
Rendimiento: 11,8 g (93% del teórico)
R_f = 0,20 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ácido acético 8:2:0,1)

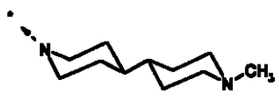
22i 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 1,09 g (2,00 mmol) de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 367 mg (2,00 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se preparó el producto.

Rendimiento: 773 mg (54% del teórico)
EI-MS: $(M)^+$ = 712/714/716 (Br, Cl)
R_f = 0,24 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

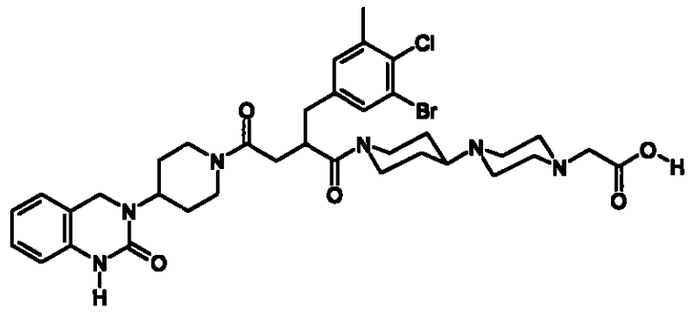
Análogamente, a partir de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y de la cantidad correspondiente de amina, se prepararon los siguientes compuestos:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
22.1		74	711/13/15 $[M]^+$	0,63 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,1)
22.2		56	692/94/96 $[M]^+$	0,26 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
22.3		13	713/15/17 $[M+H]^+$	0,43 (DCM/MeOH/NH_3 8:2:0,1)

Ejemplo 22.4

Ácido [4-(1-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

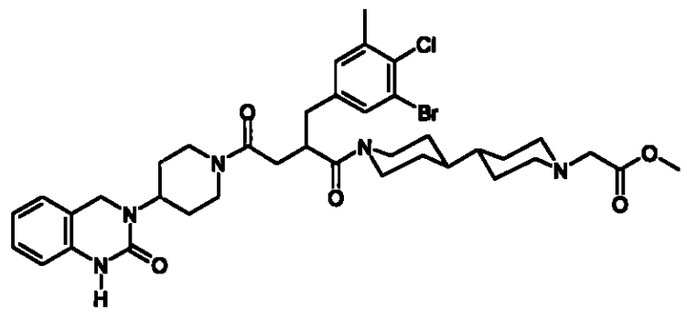


Análogamente al Ejemplo 16.4, a partir de 109 mg (0,20 mmol) de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 51 mg (0,20 mmol) de éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético, se obtuvo el producto.

Rendimiento:	10 mg (6% del teórico)
ESI-MS:	$(M-H)^-$ = 755/757/759 (Br, Cl)
R_f =	0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 22.5

Éster metílico de ácido (1'-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético



Análogamente al Ejemplo 16.5, a partir de 220 mg (0,40

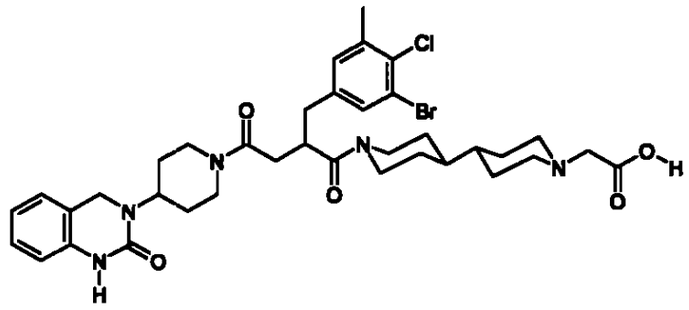
mmol) de ácido 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 102 mg (0,40 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidin-1-il-acético, se obtuvo el producto.

Rendimiento: 19 mg (18% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 770/772/774 (Br, Cl)
R_f = 0,36 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 22.6

Ácido (1'-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

---



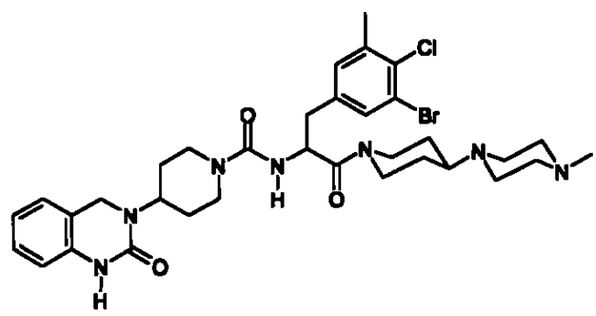
Análogamente al Ejemplo 16.6, a partir de 204 mg (0,26 mmol) de éster metílico de ácido (1'-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético, se obtuvo el producto.

Rendimiento: 25 mg (12% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 756/758/760 (Br, Cl)
R_f = 0,23 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 23

{1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

---



23a Hidrocloruro de éster etílico de ácido 2-amino-3-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-propiónico

Análogamente al Ejemplo 14a, a partir de 6,06 g (22,2 mmol) de éster N-(difenilmetilen)-glicinetílico y 6,30 g (115 mmol) de 1-bromo-5-bromometil-2-cloro-3-metil-benceno, se preparó el producto.

Rendimiento: 5,82 g (77% del teórico)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 320/322/324

R_f = 0,70 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

23b Éster etílico de ácido 3-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

Análogamente al Ejemplo 14b, a partir de 5,82 g (16,3 mmol) de hidrocloruro de éster etílico de ácido 2-amino-3-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-propiónico y 3,77 g (16,3 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona, se obtuvo el producto.

Rendimiento: 7,60 g (81% del teórico)

R_f = 0,52 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3

9:1:0,1)

23c Ácido 3-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

Análogamente al Ejemplo 14c, a partir de 7,60 g (13,1 mmol) de éster etílico de ácido 3-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico, se obtuvo el producto.

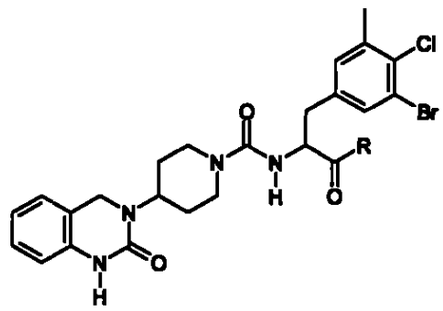
Rendimiento: 6,70 g (93% del teórico)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 547/549/551 (Br, Cl)
R_f = 0,05 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

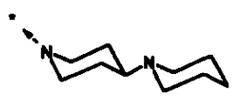
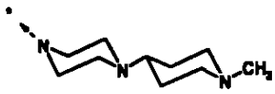
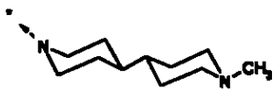
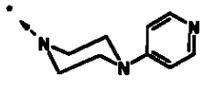
23d {1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 2f, a partir de 1,35 g (2,45 mmol) de ácido 3-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y 449 g (2,45 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se preparó el producto.

Rendimiento: 1,10 g (63% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 714/716/718 (Br, Cl)
R_f = 0,41 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

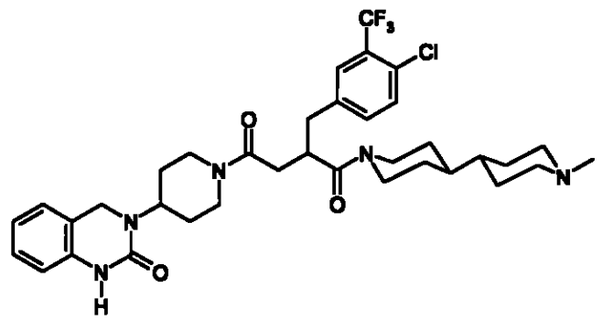
Análogamente, a partir de ácido 3-(3-bromo-4-cloro-5-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico y de la correspondiente cantidad de amina, se prepararon los siguientes compuestos:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice)
23.1		44	699/701/703 $[M+H]^+$	0,40 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
23.2		55	714/716/718 $[M+H]^+$	0,24 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
23.3		53	713/715/717 $[M+H]^+$	0,37 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)
23.4		39	694/696/698 $[M+H]^+$	0,49 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0,1)

Ejemplo 24

2-(4-cloro-3-trifluorometil-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



24a Éster 1-metílico de ácido 2-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-met-(E)-iliden]-succínico

A una solución de metilato de sodio recién preparada (preparada mediante disolución de 3,64 g (158 mmol) de sodio en MeOH) en 300 ml de MeOH se añadieron 20,7 ml (158 mmol) de éster dimetílico de ácido succínico, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Después se añadieron 30 g (144 mmol) de 4-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído, y la solución de reacción se calentó durante 6 h a reflujo. Se concentró i.vac., el residuo se recogió en agua, se acidificó con solución de ácido cítrico al 20% y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. La fase orgánica se extrajo cinco veces, en cada caso con 200 ml de solución de NH_3 al 3%, y las fases acuosas reunidas se acidificaron con solución de ácido cítrico, se extrajeron hasta agotamiento con EtOAc y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 12 g (26% del teórico)

R_f = 0,33 (gel de sílice, PE/EtOAc/AcOH 75:25:5)

24b Éster 1-metílico de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-succínico

A una solución de 2,0 g (6,2 mmol) de éster 1-metílico de ácido 2-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-met-(E)-

iliden]-succínico en 20 ml de MeOH se añadieron 200 mg de Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se hidrogenó a TA y a 3 bar de H_2 durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se concentró i.vac. El producto bruto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 1,85 g (92% del teórico)

R_f = 0,38 (gel de sílice, PE/EtOAc/AcOH 75:25:5)

24c Éster metílico de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

Una solución de 1,5 g (4,6 mmol) de éster 1-metílico de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-succínico, 1,64 g (5,1 mmol) de TBTU, 0,69 g (5,0 mmol) de HOBt y 1,32 ml (7,5 mmol) de diisopropiletilamina en 100 ml de una mezcla de THF/agua (9:1) se agitó durante 10 min a TA y luego se mezcló con 1,2 g (5,0 mmol) de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, se concentró i.vac., el residuo se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotamiento con EtOAc y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto deseado que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 2,2 g (89% del teórico)

R_f = 0,6 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

24d Ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico

A una solución de 2,2 g (4,1 mmol) de éster metílico de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-buta-

noico en 20 ml de MeOH se añadieron 16 ml de una solución de NaOH 1 M, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 50ºC. Se diluyó con 170 ml de agua, se extrajo dos veces, en cada caso con 30 ml de terc.-butil-metil-éter, la fase acuosa se mezcló con 16 ml de HCl 1 M, se extrajo tres veces en cada caso con 70 ml de EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se mezcló triturando con diisopropil-éter, se filtró con succión y se secó al aire.

Rendimiento: 1,1 g (51% del teórico)
R_f = 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

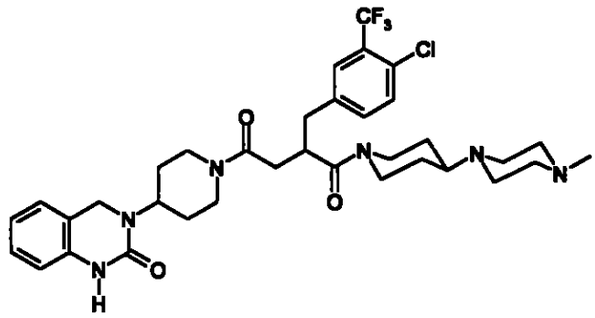
24e 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

Preparada análogamente a 24c, a partir de 790 mg (1,5 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 370 mg (1,6 mmol) de 1-metil-[4,4']bipiperidinilo.

Rendimiento: 530 mg (51% del teórico)
EI: $(M)^+$ = 687/689 (Cl)
R_f = 0,6 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 24.1

2-(4-cloro-3-trifluorometil-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

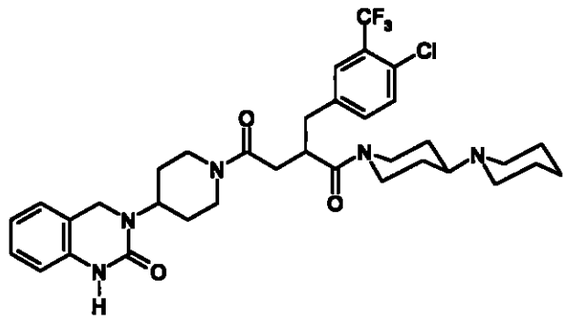


A una solución de 800 mg (1,53 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico, 544 mg (1,7 mmol) de TBTU, 206 mg (1,53 mmol) de HOBt y 0,69 ml (4,94 mmol) de trietilamina en 100 ml de THF se añadieron 280 mg (1,53 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a TA. Se concentró i.vac., el residuo se recogió en DCM, la fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de $NaHCO_3$ y se secó sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, MeOH).

Rendimiento:	400 mg (38% del teórico)
EI:	$(M)^+$ = 688/690 (Cl)
R_f =	0,25 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 24.2

1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Preparada análogamente al Ejemplo 24.1, a partir de 800 mg (1,53 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 271 mg (1,61 mmol) de [1,4']bipiperidinilo.

Rendimiento: 470 mg (46% del teórico)

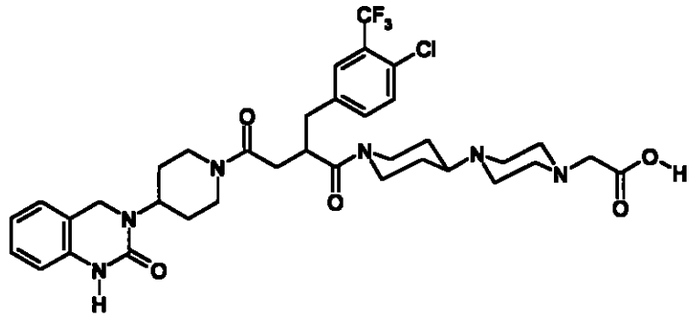
EI: $(M)^+$ = 673/675 (Cl)

R_f = 0,28 (gel de sílice, MeOH)

Ejemplo 24.3

Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

---



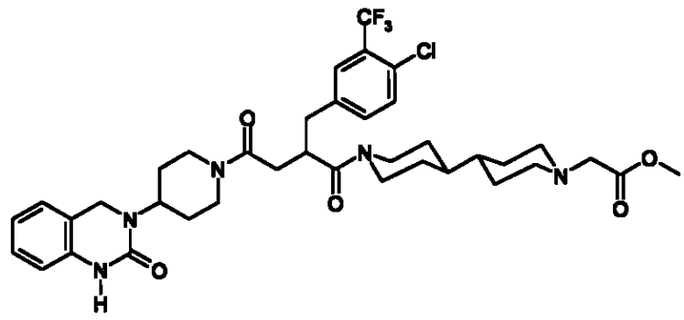
Preparado análogamente al Ejemplo 16.4, a partir de 105

mg (0,2 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 51 mg (0,2 mmol) de éster etílico de ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético

Rendimiento: 13 mg (8% del teórico)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 733/735 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC): 6,3 min (Método A)

Ejemplo 24.4

Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético



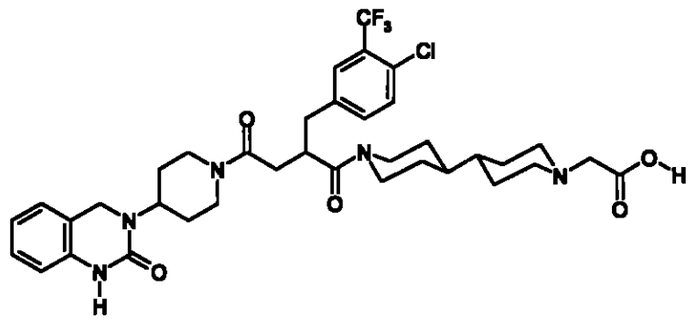
Preparado análogamente al Ejemplo 16.5, a partir de 209 mg (0,4 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 102 mg (0,4 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-acético.

Rendimiento: 17 mg (17% del teórico)
ESI-MS: $(M)^+$ = 746/748 (Cl)
R_f = 0,44 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 24.5

Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-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 16.6, a partir de 198 mg (0,26 mmol) de éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético.

Rendimiento: 19 mg (9% del teórico)

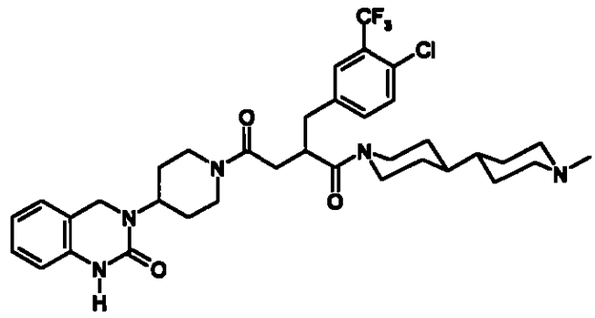
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 732/734 (Cl)

R_f = 0,22 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 24.6

2-(4-cloro-3-trifluorometil-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

---



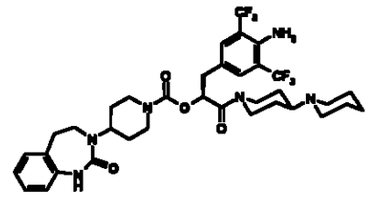
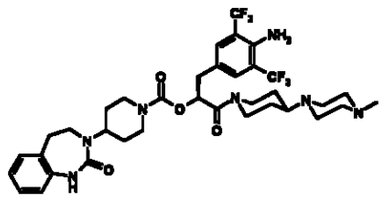
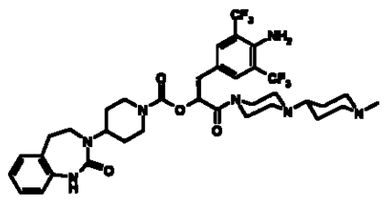
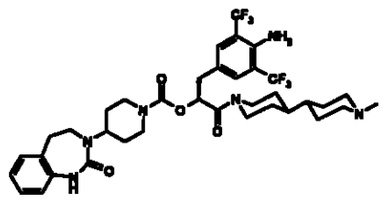
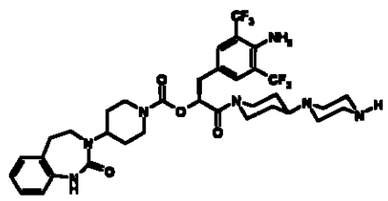
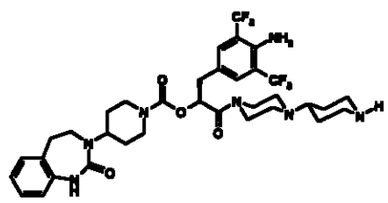
Preparada análogamente al Ejemplo 24.1, a partir de 800 mg (1,53 mmol) de ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butanoico y 279 mg (1,53 mmol) de 1-metil-[4,4']bipiperidinilo.

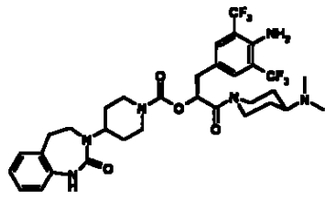
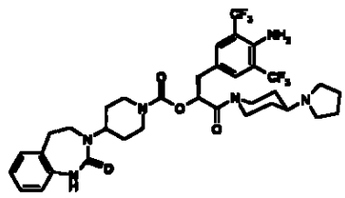
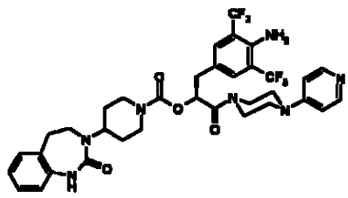
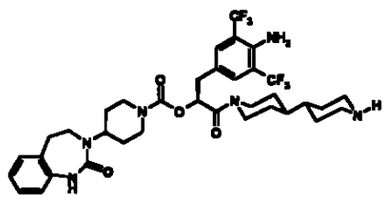
Rendimiento: 320 mg (30% del teórico)

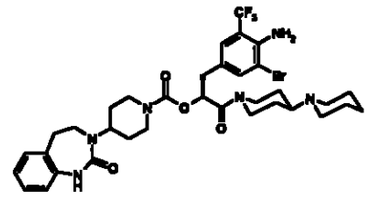
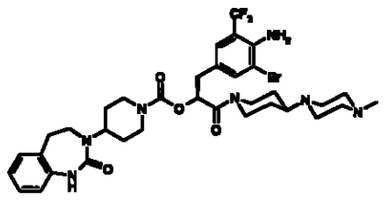
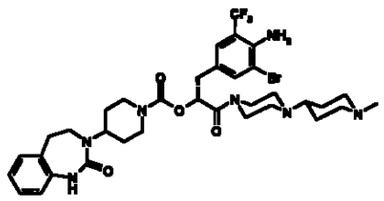
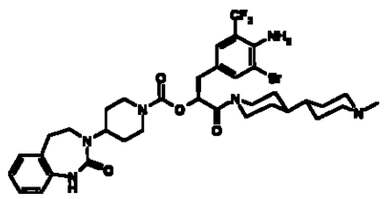
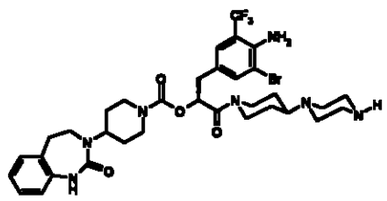
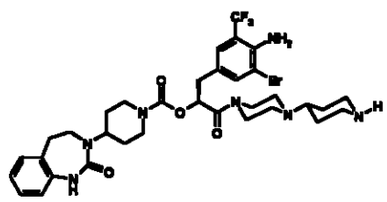
ESI-MS: $(M)^+$ = 687/689 (Cl)

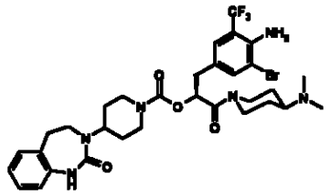
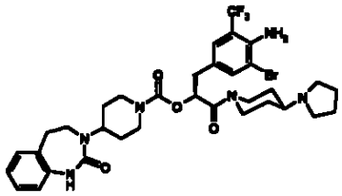
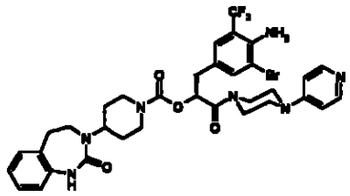
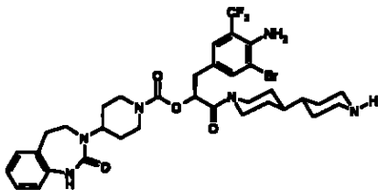
R_f = 0,20 (gel de sílice, MeOH)

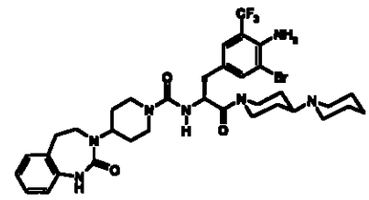
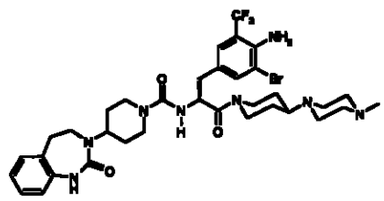
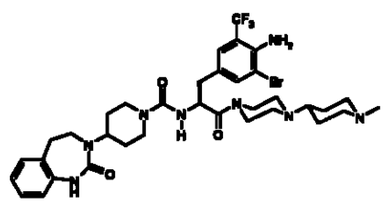
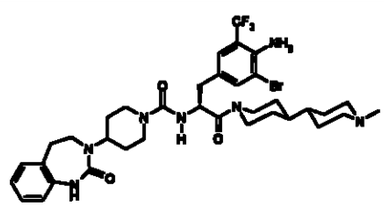
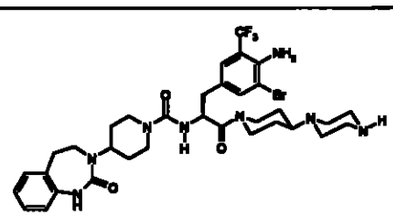
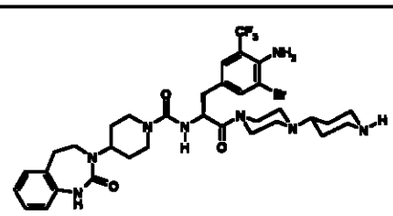
Con los procedimientos precedentemente descritos pueden prepararse también los siguientes compuestos:

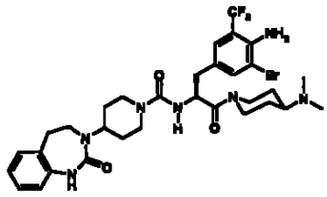
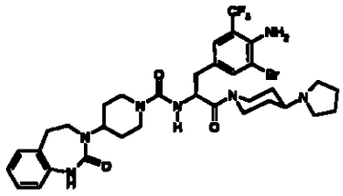
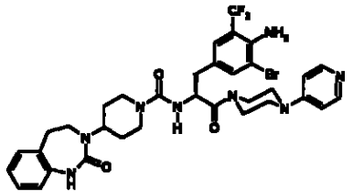
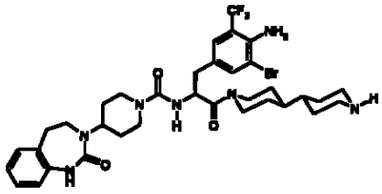
Ejemplo	Estructura
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	

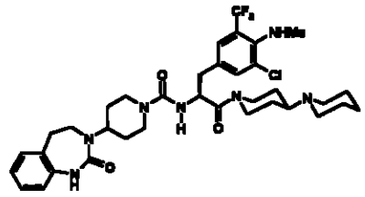
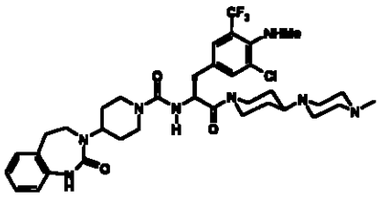
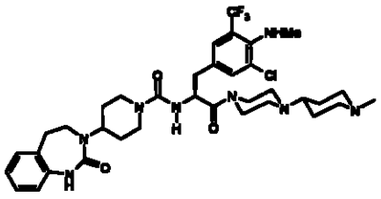
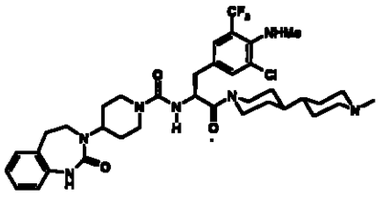
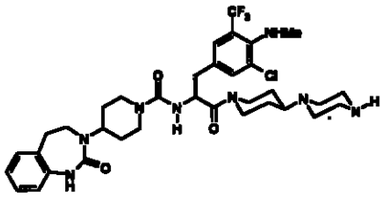
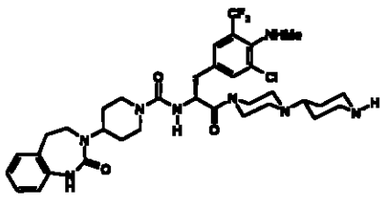
Ejemplo	Estructura
25.7	
25.8	
25.9	
25.10	

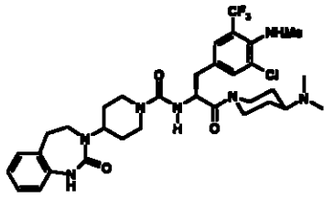
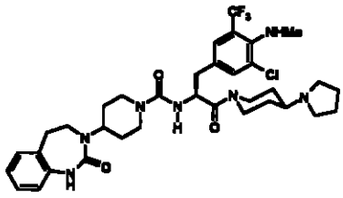
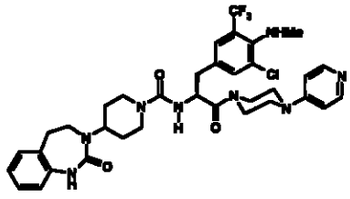
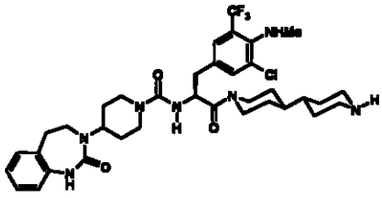
Ejemplo	Estructura
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	

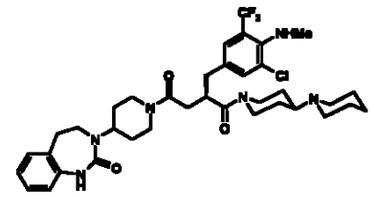
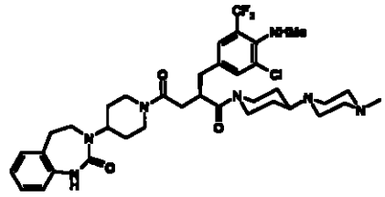
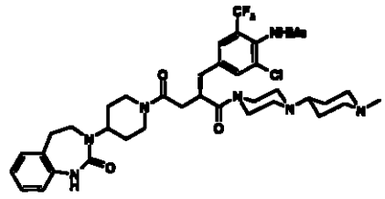
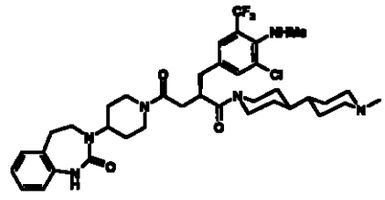
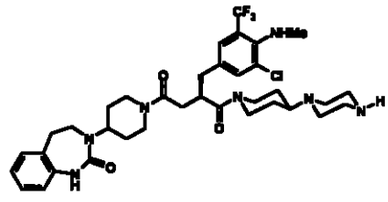
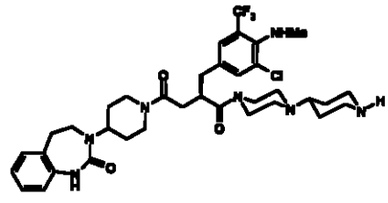
Ejemplo	Estructura
26.7	
26.8	
26.9	
26.10	

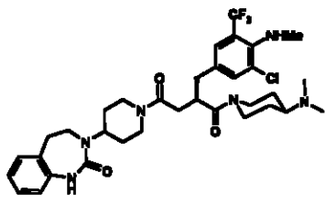
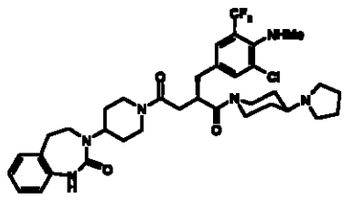
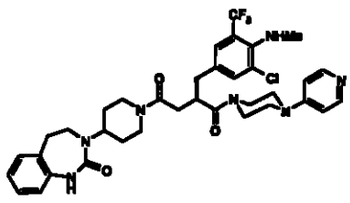
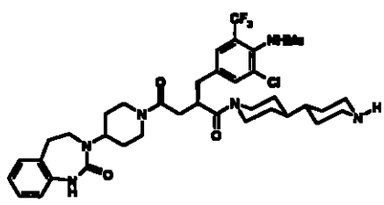
Ejemplo	Estructura
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	

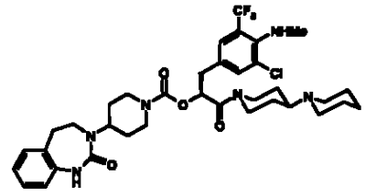
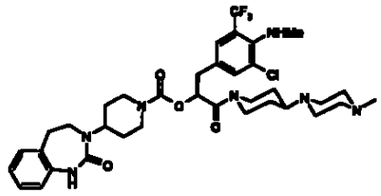
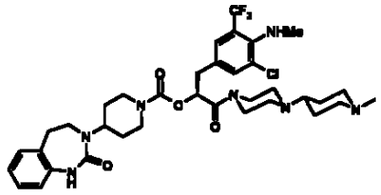
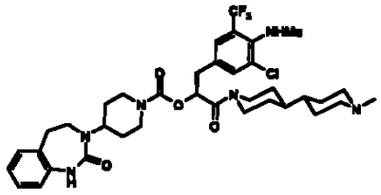
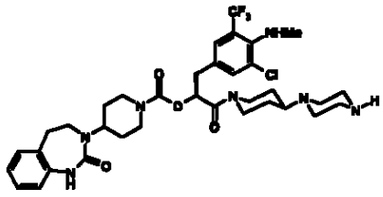
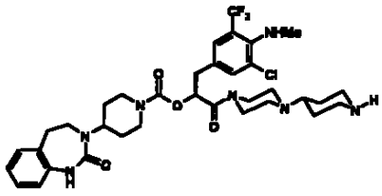
Ejemplo	Estructura
27.7	
27.8	
27.9	
27.10	

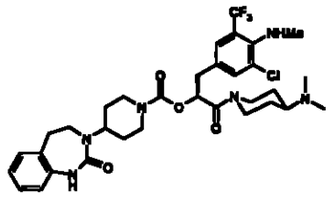
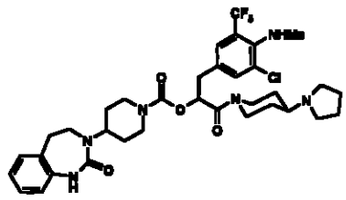
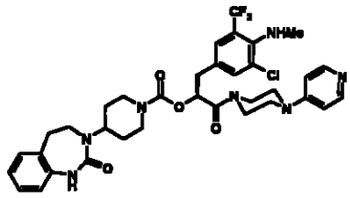
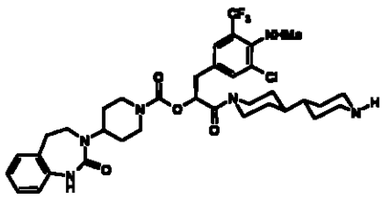
Ejemplo	Estructura
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	

Ejemplo	Estructura
28.7	
28.8	
28.9	
28.10	

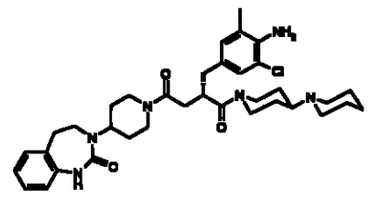
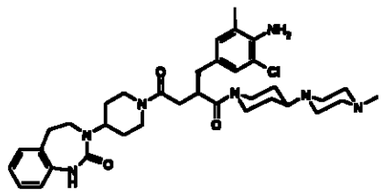
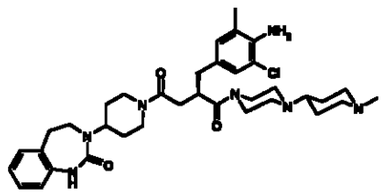
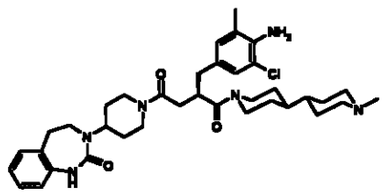
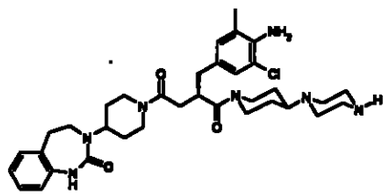
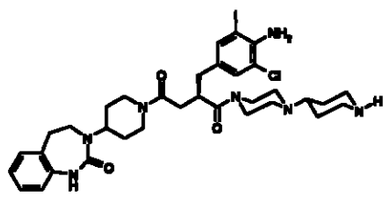
Ejemplo	Estructura
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	

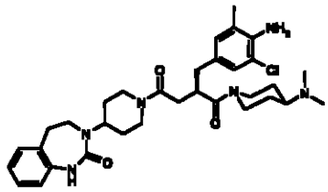
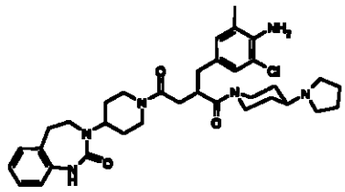
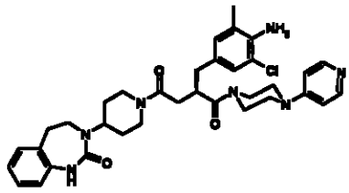
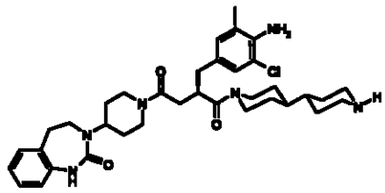
Ejemplo	Estructura
29.7	
29.8	
29.9	
29.10	

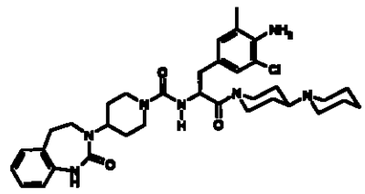
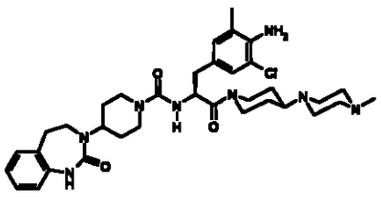
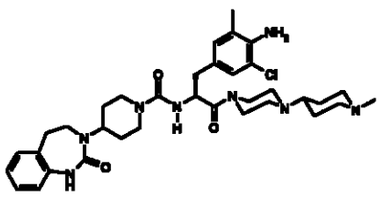
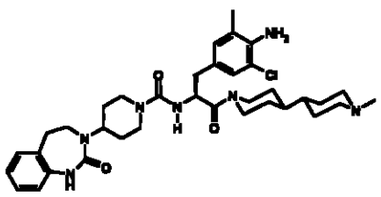
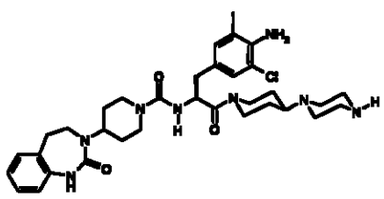
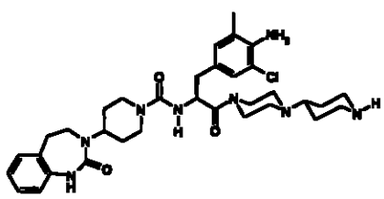
Ejemplo	Estructura
30.1	
30.2	
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	

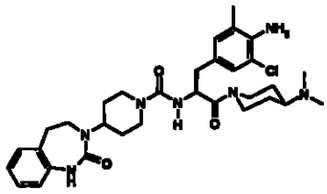
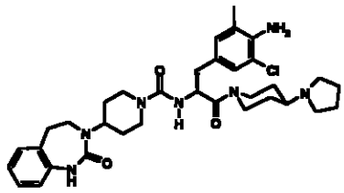
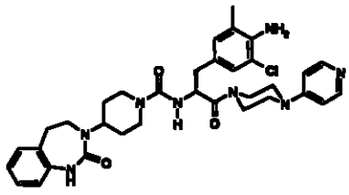
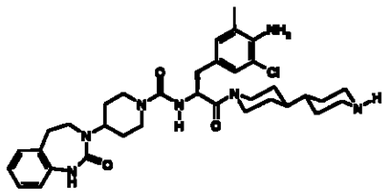
Ejemplo	Estructura
30.7	
30.8	
30.9	
30.10	

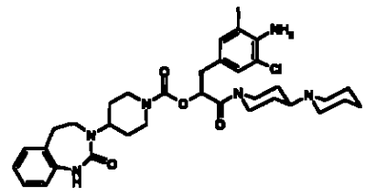
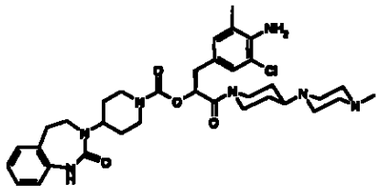
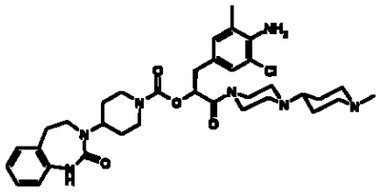
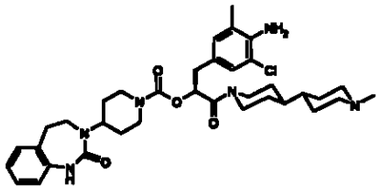
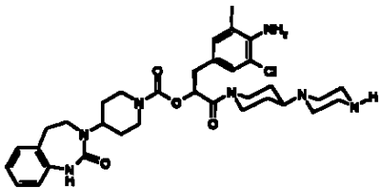
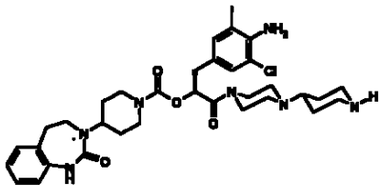
Con ácido 4-amino-3-cloro-5-metil-benzoico como material de partida se pueden obtener los siguientes compuestos:

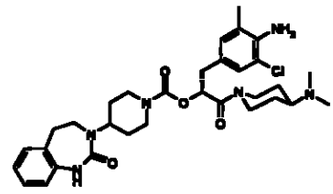
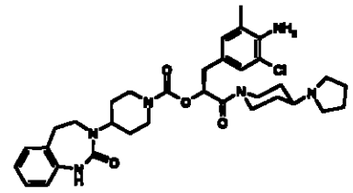
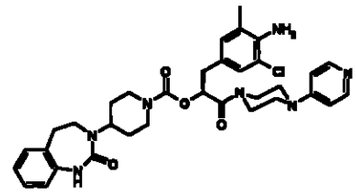
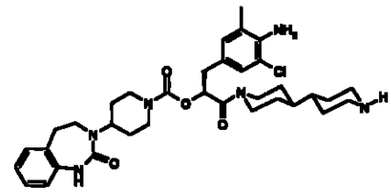
Ejemplo	Estructura
31.1	
31.2	
31.3	
31.4	
31.5	
31.6	

Ejemplo	Estructura
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	

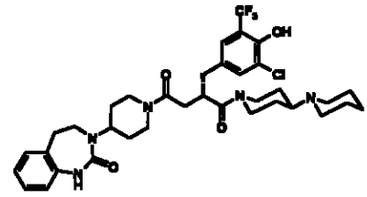
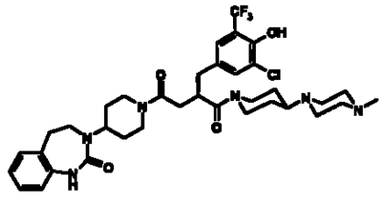
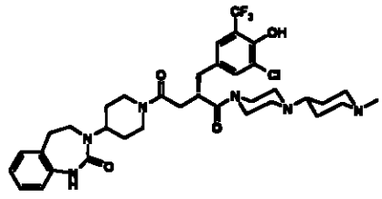
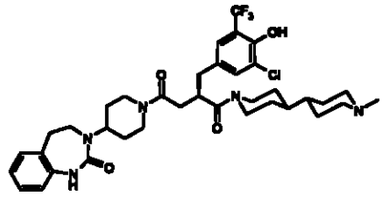
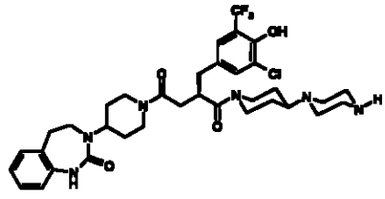
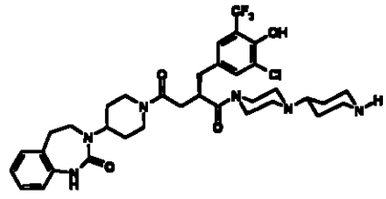
Ejemplo	Estructura
32.1	
32.2	
32.3	
32.4	
32.5	
32.6	

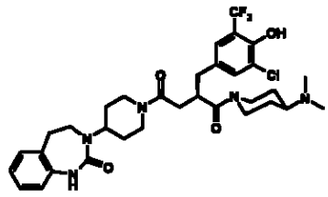
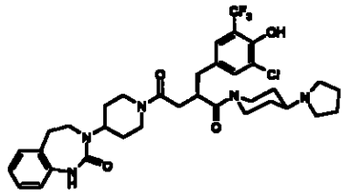
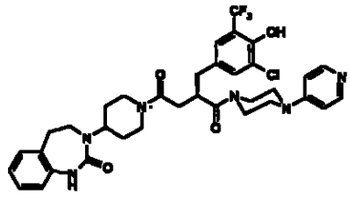
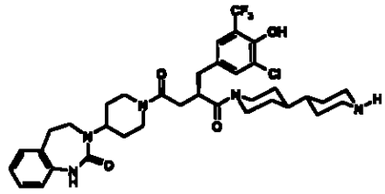
Ejemplo	Estructura
32.7	
32.8	
32.9	
32.10	

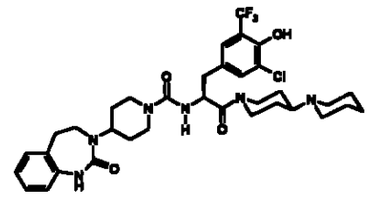
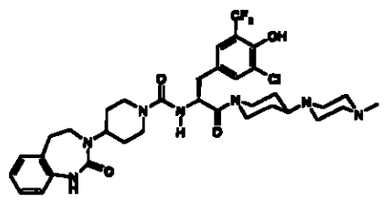
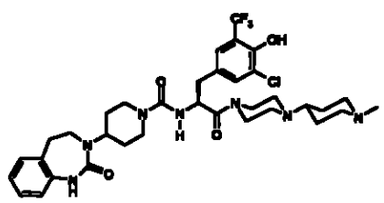
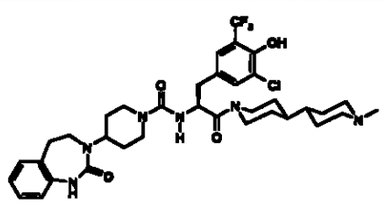
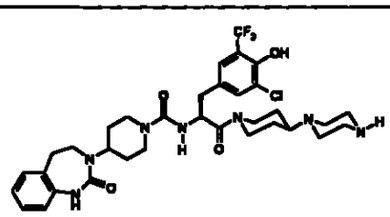
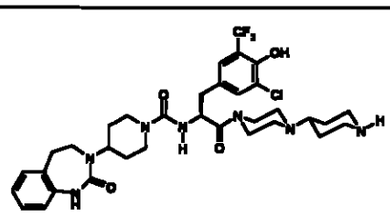
Ejemplo	Estructura
33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	

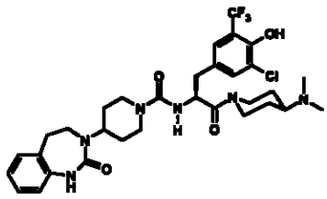
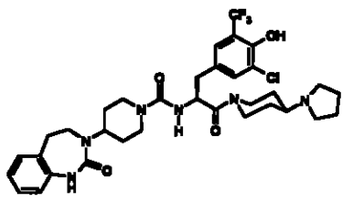
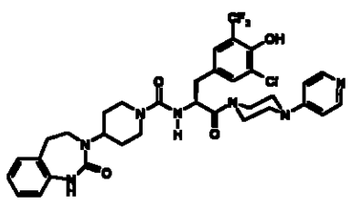
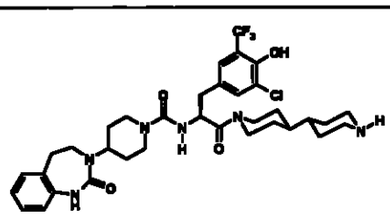
Ejemplo	Estructura
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	

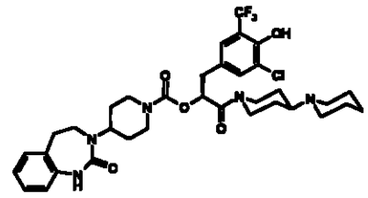
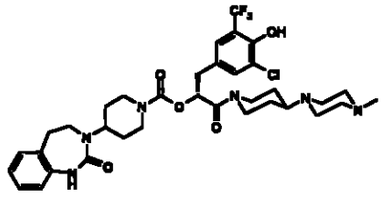
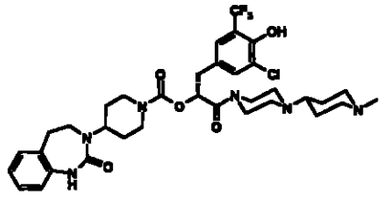
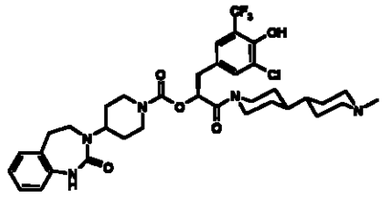
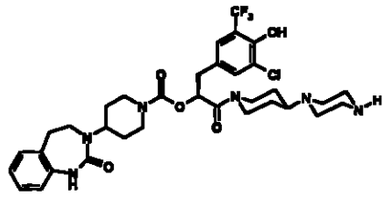
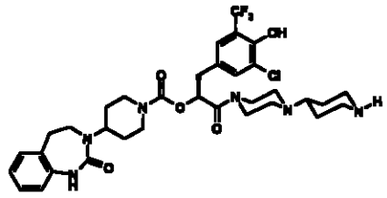
Con 2-cloro-6-trifluorometil-fenol como material de partida se pueden obtener los siguientes compuestos, en donde, eventualmente, se debería bloquear la función hidroxi fenólica con empleo de un grupo protector adecuado:

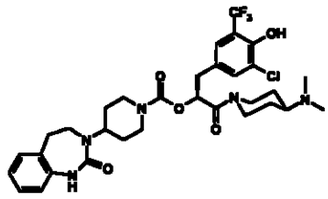
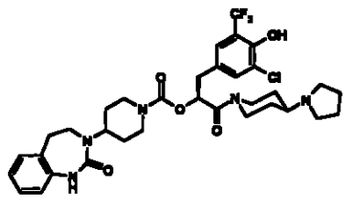
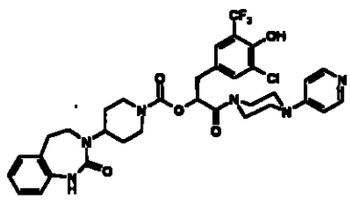
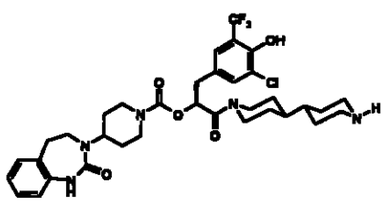
Ejemplo	Estructura
34.1	
34.2	
34.3	
34.4	
34.5	
34.6	

Ejemplo	Estructura
34.7	
34.8	
34.9	
34.10	

Ejemplo	Estructura
35.1	
35.2	
35.3	
35.4	
35.5	
35.6	

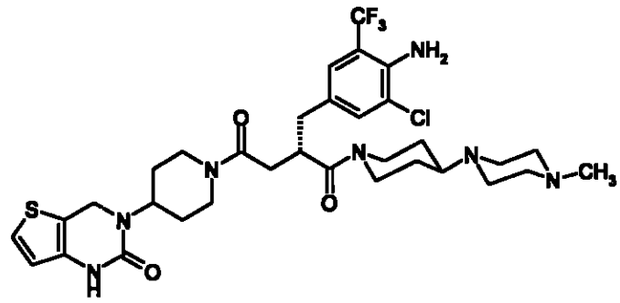
Ejemplo	Estructura
35.7	
35.8	
35.9	
35.10	

Ejemplo	Estructura
36.1	
36.2	
36.3	
36.4	
36.5	
36.6	

Ejemplo	Estructura
36.7	
36.8	
36.9	
36.10	

Ejemplo 37

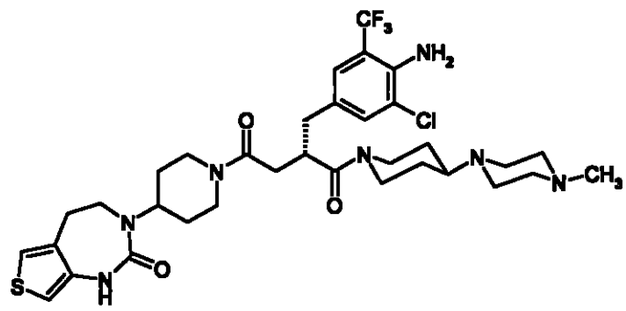
(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



Ejemplo 37.1

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-2-tia-4,6-diaza-azulen-6-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

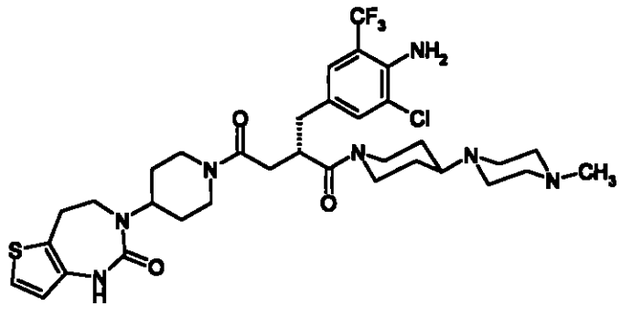
---



Ejemplo 37.2

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5,-tetrahidro-tieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

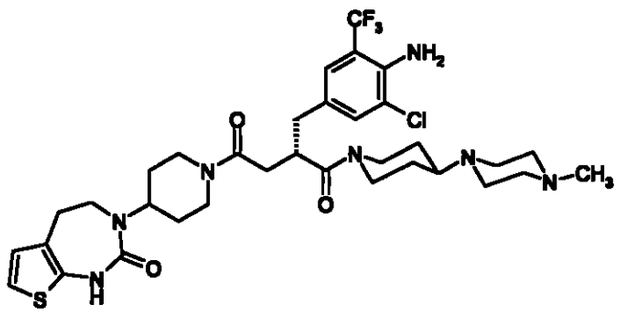
---



Ejemplo 37.3

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5,-tetrahidro-tieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

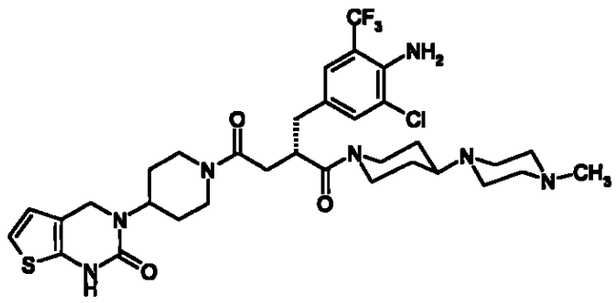
---



Ejemplo 37.4

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

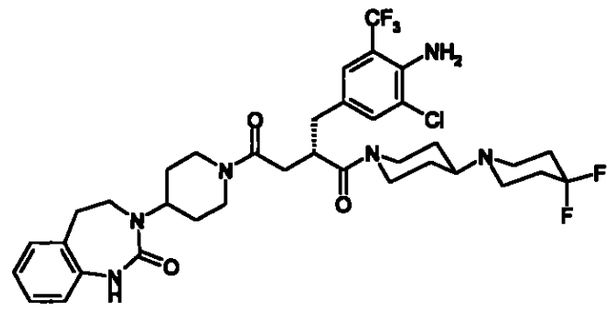
---



Ejemplo 37.5

(S)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

---



Los siguientes ejemplos describen la preparación de 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.

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:

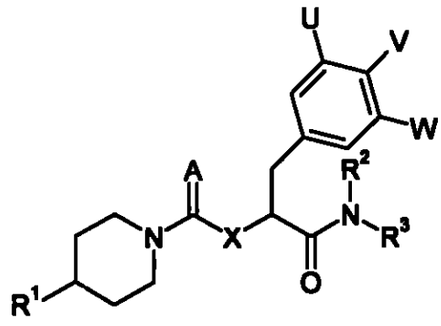
sustancia activa	10 mg
manitol	50 mg
albúmina de suero humano	10 mg
agua para fines de inyección hasta	1 ml

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},

U un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}, 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,

V un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

W un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo difluorometilo o trifluorometilo,

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,

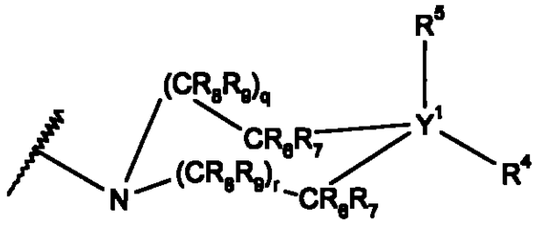
un grupo fenilo o piridinilo,

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, cicloalquilamino, dialquilamino, N-(cicloalquil)-alquilamino, dicicloalquil-amino, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, amino-alquilo C_{2-7}, alquilamino-alquilo C_{2-7}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, amino-iminometilo, alquil-carbonilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilamino, alquil-sulfonilamino, N-alquilcarbonil-N-alquilamino, N-alquilsulfonil-N-alquilamino, aminocarbonilamino, alquil-aminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, cicloalquil-aminocarbonilamino, dicicloalquilaminocarbonilamino, fenil-aminocarbonilamino, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbo-nilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, aminocarbonilami-noalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonil-alquilo o carboxialquilo,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, significa el grupo carboxi, aminometilo, alquilaminometilo o dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, 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, saturado o una o varias veces insaturado, un grupo oxaza, tiaza, diaza o triaza de 5 a 10 miembros, un grupo azabicicloalquilo o diazabicicloalquilo de 6 a 10 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilcarbonilo o 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo, un grupo 1-alquil-4-piperidinilamino, 1-alquil-4-piperidinilaminocarbonilo o 1-alquil-4-piperidinilaminosulfonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

un grupo metileno en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados puede estar reemplazado por un grupo carbonilo o sulfonilo,

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}, y/o una vez con un grupo bencilo, alcanoílo, dialquilamino, fenilcarbonilo, piridi-nilcarbonilo, carboxi, carboxialcanoílo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, amino-carbonilo, alquilamino-carbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, con un grupo cicloalquilcarbonilo, azacicloalquilcarbonilo, diazacicloalquilcarbonilo u oxazacicloalquilcarbonilo, 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,
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 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados por un grupo -NH- o -N(alquilo)-, y uno o dos grupos metileno adicionales pueden estar reemplazados por grupos carbonilo,
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}, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo,
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, U, V, W, X, 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, U, V, W, 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 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, U, V, W, X, 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, U, V, W, X y R^1 están definidos como en la reivindicación 1, y

R^2 significa el átomo de hidrógeno o

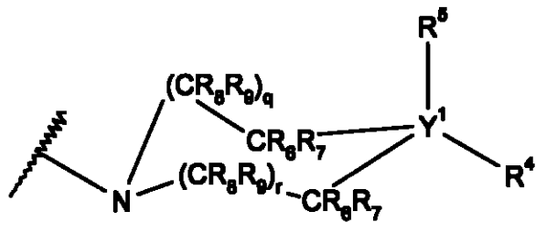
un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino,

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



, (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,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 o 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, amino, alquilamino, cicloalquil C_{3-6}-amino, N-(cicloalquil C_{3-6})-alquilamino o dialquilamino, un grupo alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino o N-(alquilsulfonil)-alquilamino,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, significa el grupo carboxi o dialquilamino-

metilo,
un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, 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, saturado o insaturado una vez o varias veces, un grupo oxaza-, diaza- o triaza-cicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo azabiciclo- o diazabiciclo-alquilo de 7 a 9 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilamino o 1-alquil-4-piperidinilaminosulfonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

un grupo metileno de los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados puede estar reemplazado por carbonilo o sulfonilo,

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 uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, en el que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, y/o

con un grupo cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, bencilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxi-carbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonil-alquilo, carboxi o carboxialquilo,

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o alcoxicarbonilo o
cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre,

R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan un anillo cicloalifático de 5 a 6 miembros, en el que uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados por uno o dos grupos metileno, por un grupo -NH- o -N(metilo)-, y uno o dos otros grupos metileno pueden estar reemplazados por grupos carbonilo,

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}, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo,

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.

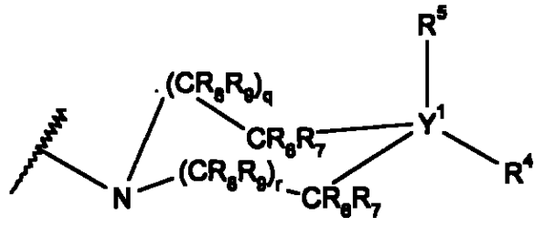
6.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que
A, U, V, W, X y R^1 están definidos como en la reivindicación 1, y
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

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 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 2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[4,5-d]azepin-6-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

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,

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, bencilo 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 hidroxi, carboxi, metilo, trifluorometilo, n-propilo, fenilo, p-tolilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, p-(3-dimetilaminopropil)-fenilo, amino, bencilo, terc.-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dietilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietil-

aminoetilo, 5-aminopentilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-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, 1-metil-1-aza-biciclo-[3.2.1]oct-4-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 1-metil-piperidin-1-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperidin-4-ilo, 4-benciloxicarbonil-piperazin-1-ilo, 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, azetidin-1-ilo, 5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-dimetilaminometil-1-fenilo, 2,2,2-trifluoroetil-piperazin-1-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, piperidin-1-il-metilo, 1-metil-piperidin-4-il-amino, metilsulfonilamino, N-metilsulfonil-N-metilamino, N-(ciclopentil)-metilamino, 1,1-dioxo-λ^6-isotiazolidin-2-ilo, 2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-ilo, ciclohexilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-metil-imidazol-1-ilo, 4-metil-imidazol-1-ilo, 4-tiazol-2-ilo, 2,4-dimetil-imidazol-1-ilo, 4-imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-il-metilsulfonilo, 1H-imidazol-4-ilo, 4-etoxicarbonil-metil-piperazin-1-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-1-ilo, 4-terc.-butoxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperiidn-4-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo, 2-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 2-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo o 4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un

par de electrones libre, o

R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, representan un grupo 1-metil-piperidin-4-ilideno, ciclohexilideno o imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno,

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, un grupo carboxi o etoxicarbonilo

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,

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 o metileno,

U un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} no 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,

V un grupo amino o hidroxi,

W un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo,

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 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 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,

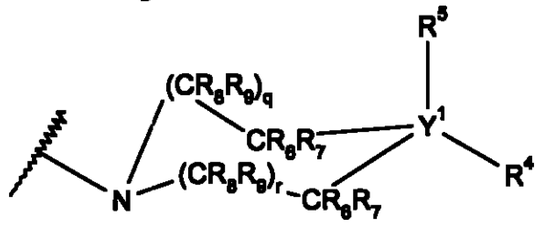
R^2 el átomo de hidrógeno o
un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acetilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 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 libres, 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 hidroxi, amino, alquilamino, cicloalquil C_{3-6}-amino, N-(cicloalquil C_{3-6})-alquilamino o dialquilamino, un grupo alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6}, dialquilamino-alquilo C_{2-7}, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino o N-(alquilsulfonil)-alquilamino,

o también, cuando Y^1 no representa el átomo de nitrógeno, el grupo carboxi o dialquilaminometilo,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C_{1-3}, 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, saturado o insaturado una o varias veces, un grupo oxaza-, diaza- o triaza-cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un grupo azabiciclo- o diazabiciclo-alquilo de 7 a 9 miembros, un grupo 1-alquil-4-piperidinilamino o 1-alquil-4-piperidinilaminosulfonilo,

estando los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados unidos a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,
un grupo metileno de los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados puede estra reemplazado por un grupo carbonilo o sulfonilo,
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 uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, en los que cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, y/o
con un grupo cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, bencilo, alcanoílo C_{1-4}, di-(alquil C_{1-3})-amino o alquil C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo alcoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxi o carboxi-alquilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o alcoxicarbonilo o,

cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre, o

R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan un anillo cicloalifático de 5 a 6 miembros, en el que uno o dos grupos metileno pueden estar reemplazados por uno o dos grupos metileno, por un grupo -NH- o -N(metilo)-, y uno o dos otros grupos metileno pueden estar reemplazados por uno o dos grupos carbonilo,

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}, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo,

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,

X significa un átomo de oxígeno, un grupo imino o metileno,

U significa un grupo metilo, etilo, alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4}, en el que el grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y el grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

V un grupo amino o hidroxi,

W un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo trifluorometilo,

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,

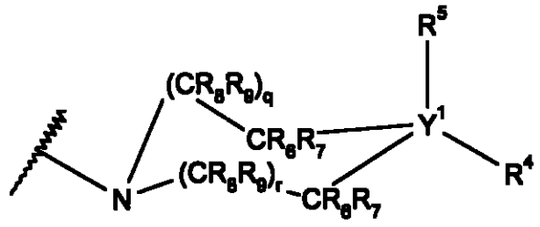
R^2 significa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquilamino o dialquilamino,

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 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, un grupo 7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-ilo o 2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[4,5-d]diazepin-6-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,

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, bencilo 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 hidroxi, carboxi, metilo, trifluorometilo, n-propilo, fenilo, p-tolilo, p-trifluorometilcarbonil-fenilo, p-(3-dimetilaminopropil)-fenilo, amino, bencilo, terc.-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dietilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietil-aminoetilo, 5-aminopentilo, metoxicarbonilo, metoxi-carbonilmetilo, perhidro-azepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-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, 1-metil-1-aza-biciclo-[3.2.1]oct-4-ilo o 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 1-metil-piperidin-1-ilo, 4-carboximetil-piperazin-1-ilo, 1-carboximetil-piperi-

din-4-ilo, 4-benciloxicarbonil-piperazin-1-ilo, 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, azetidin-1-ilo, 5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 1-bencil-piperidin-4-ilo, 4-bencil-piperazin-1-ilo, 4-dimetilaminometil-1-fenilo, 2,2,2-trifluoroetil-piperazin-1-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, piperidin-1-il-metilo, 1-metil-piperidin-4-il-amino, metilsulfonilamino, N-metilsulfonil-N-metilamino, N-(ciclopentil)-metilamino, 1,1-dioxo-λ^6-isotiazolidin-2-ilo, 2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-ilo, ciclohexilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-metil-imidazol-1-ilo, 4-metil-imidazol-1-ilo, 4-tiazol-2-ilo, 2,4-dimetil-imidazol-1-ilo, 4-imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-il-metilsulfonilo, 1H-imidazol-4-ilo, 4-etoxicarbonil-metil-piperazin-1-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-1-ilo, 4-terc.-butoxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo, 2-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-carboxi-4-metil-piperazin-1-ilo, 2-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo, 3-etoxicarbonil-4-metil-piperazin-1-ilo o 4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o, cuando Y^1 significa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libre, o

R^4 y R^5 juntos, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, representan un grupo 1-metil-piperidin-4-ilideno, ciclohexilideno o imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno,

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, un grupo carboxi o etoxicarbonilo,

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.

9.- Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1:

(1) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-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

(2) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

(3) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

(4) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(5) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona

(6) 2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(7) Ácido [4-(1-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

(8) Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(9) Ácido (1'-{2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(10) [(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-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

(11) (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

(12) [(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-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

(13) [(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-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

(14) Éster bencílico de ácido 4-[1-((*R*)-3-(4-amino-3-cloro-

5-trifluormetil-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-carboxílico

(15) Éster etílico de ácido [1'-((*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-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

(16) {(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-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

(17) {(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-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

(18) [(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-azetidin-1-il-piperi-din-1-il)-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-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-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

(20) [(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

(21) Ácido [1'-((*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-

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

(22) [1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(23) (*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-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

(24) (*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona

(25)(*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(26) (*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-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

(27)(*S*)-2-(4-amino-3-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metil-4,4'-bipiperidi-nil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(28) (*S*)-2-(4-amino-3-trifluo-rometil-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

(29) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(30) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(31) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(32) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metil-4,4'-bipiperi-dinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(33) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(34) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-morfolin-4-il-piperi-din-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(35) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(36) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(37) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-isopropil-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

(38) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(39) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(40) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-azetidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(41)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-pirrolidin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona

(42)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona

(43)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(3-

dietilamino-azetidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(44) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-azetidin-1-il-pipe-ridin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(45) (*S*)-1-[4-(4-acetil-pipe-razin-1-il)-piperidin-1-il]-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(46) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-dietilaminometil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(47) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-etil-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

(48) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-etil-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

(49) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-butan-1,4-diona

(50) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipe-

ridin-1-il]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona

(51) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(3-perhidro-azepin-1-il-azetidin-1-il)-butan-1,4-diona

(52) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-bencil-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

(53) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-bencil-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

(54) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(7-dimetilaminometil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(55) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-dimetilaminometil-fenil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(56) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-tri-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-butan-1,4-diona

(57) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(1'-metanosulfonil-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

(58) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(9-metil-3,9-diaza-espiro-[5.5]undec-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(59) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperidin-1-ilmetil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(60) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(61) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-metil-*N*-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida

(62) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-metil-*N*-(1-metil-piperi-din-4-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida

(63) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-il-butan-1,4-diona

(64) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-propil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(65) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-bencil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(66) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-dietilamino-etil)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(67) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(3-aza-espiro[5.5]undec-3-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(68) *N*-(1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-N-metil-metanosulfonamida

(69) *N*-(1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-metanosulfonamida

(70) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(ciclopentil-metil-amino)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(71) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(72) Éster metílico de ácido (1-{(*S*)-2-(4-amino-3-clo-ro-5-trifluorometil-ben-cil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-

piperidin-4-il)-acético

(73) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodia-zepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(74) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(75) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1,1-dioxo-λ^6-isotiazolidin-2-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

(76) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-perhidro-1,3-oxazin-3-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

(77) Éster metílico de ácido 1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-carboxílico

(78) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-ciclohexil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(79) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-terc.-butilamino-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(80) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-

(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-fenil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(81) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-*p*-tolil-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(82) 8-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

(83) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-oxo-imidazolidin-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

(84) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-amino-4-metil-piperi-din-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(85) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-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

(86) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(2-amino-4,5,7,8-tetrahi-dro-tiazolo[4,5-d]azepin-6-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiaze-pin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(87) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2-metil-imidazol-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

(88) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-imidazol-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

(89) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona

(90) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(91) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-(4-imidazol-1-il-piperi-din-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(92) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-1,2,4-triazol-1-il-piperi-din-1-il)-butan-1,4-diona

(93) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]-oct-3-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(94) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperazin-1-il-butan-1,4-diona

(95)(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-{(*S*)-2-(4-amino-3-clorp-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperazin-1-sulfónico

(96)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-(5-amino-pentil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida

(97)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-*N*-(3-aminometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiaze-pin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida

(98)Ácido 1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-carboxílico

(99)Ácido (1-{(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-acético

(100)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(8-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-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

(101)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(102)(*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1*H*-imidazol-4-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

(103) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-ace-til)-fenil]-piperazin-1-il}-butan-1,4-diona

(104) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperi-din-1-il]-butan-1,4-diona

(105) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihi-dro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(106) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(107) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-d]pirimidin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(108) (*S*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-1-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-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

(109) (*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiaze-pin-3-il)-piperidin-

1-il]-butan-1,4-diona

(110) (*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiaze-pin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(111) (*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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

(112) (*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[4-(1-aza-biciclo[2.2.2]-oct-3-il)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(113) (*S*)-2-(4-amino-3,5-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

(114) (*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(115) (*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-1,4'-bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiaze-pin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(116) (*S*)-2-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butan-1,4-diona

(117){(*R*)-1-(4-amino-3,5-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

(118){(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-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

(119)[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahi-dro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(120)[(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluorometil-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

(121)Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-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-benzodiaze-pin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(122)[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-bromo-3-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(123)[1-(4-bromo-3-metil-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

(124){1-(4-bromo-3-metil-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

(125){1-(4-bromo-3-metil-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

(126)Éster{4-[1-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-etílico de ácido acético

(127)Éster [1'-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-etílico de ácido acético

(128)Éster etílico de ácido {4-[4-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-etílico de ácido acético

(129) Ácido {4-[1-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

(130)Ácido [1'-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

(131)Ácido {4-[4-(3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-acético

(132)2-(4-bromo-3-metil-ben-cil)-1-[4-(4-metil-pipe-razin-1-il)-piperidin-1-il]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quina-

zolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(133)2-(4-bromo-3-metil-ben-cil)-1-(1'-metil-[4,4']bi-piperidinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(134)1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(135)2-(4-bromo-3-metil-bencil)-1-{4-[4-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-piperazin-1-il}-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(136)Ácido [4-(1-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

(137) Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(138) Ácido (1'-{2-(4-bromo-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(139){1-(4-cloro-3-metil-ben-cil)-2-[4-(4-metil-pipera-zin-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

(140) [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(141){1-(4-cloro-3-metil-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

(142) [1-(4-cloro-3-metil-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

(143) Éster etílico de ácido [1'-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']-bipiperidinil-1-il]-acético

(144)Éster terc.-butílico de ácido{4-[1-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético

(145) {1-(4-cloro-3-metil-bencil)-2-oxo-2-[1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-etil}-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(146)(1-(4-cloro-3-metil-ben-cil)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-etil)-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(147) Ácido [1'-(3-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-acético

(148) 2-(4-cloro-3-metil-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

(149) 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-1-(1'-metil-[4,4']bipipe-

ridinil-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(150) 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(151) 2-(4-cloro-3-metil-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

(152) 2-(4-cloro-3-metil-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

(153) 2-(4-cloro-3-metil-ben-cil)-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

(154) 2-(4-cloro-3-metil-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

(155) Éster etílico de ácido 1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

(156) Éster etílico de ácido 1-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico

(157) Éster etílico de ácido 4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-

piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-1-metil-piperazin-2-carboxílico

(158) Éster etílico de ácido 4-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

(159) 2-(4-cloro-3-metil-ben-cil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-[1'-(2,2,2-trifluoro-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-butan-1,4-diona

(160) 2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-butan-1,4-diona

(161) Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

(162) Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-bu-tiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)acético

(163) Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']-bipiperidinil-1-il)-acético

(164) Ácido 1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

(165) 1-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico

(166) Ácido 4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-1-metil-piperazin-2-carboxílico

(167) 2-(4-cloro-3-metil-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

(168) 2-(4-cloro-3-metil-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

(169) Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

(170) Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4,4'-bipiperidinil-1-il)-acético

(171) Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il]-butiril}-4,4'-bipiperidinil-1-il)-acético

(172) 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

(173) 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

(174) 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-(4-piridin-4-

il-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona

(175) 2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

(176) Ácido [4-(1-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

(177) Éster metílico de ácido (1'-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']-bipiperidinil-1-il)-acético

(178) Ácido (1'-{2-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(179) {1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

(180) [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-oxo-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(181) {1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

(182)[1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-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

(183) [1-(3-bromo-4-cloro-5-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

(184) 2-(4-cloro-3-trifluorometil-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

(185) 2-(4-cloro-3-trifluorome-til-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

(186)1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4-cloro-3-trifluoro-metil-bencil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

(187) Ácido [4-(1-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

(188) Éster metílico de ácido (1'-{2-(4-cloro-3-trifluo-rometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazo-lin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(189) Ácido (1'-{2-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-[4,4']bipiperidinil-1-il)-acético

(190) 2-(4-cloro-3-trifluoro-metil-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

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales.

10.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

11.- Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 10, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

12.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, 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.

13.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, 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.

14.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina ("NIDDM").

15.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, 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.

16.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 11, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivinidcaciones 1 a 10 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

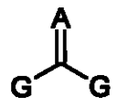
17.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque

(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,

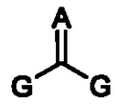
(i) con derivados de ácidos carbónicos de la fórmula general



, (IV)

en la que A está definido como en la reivindicación 1, y G significa un grupo nucleófugo, con la condición de que X represente el grupo NH, o

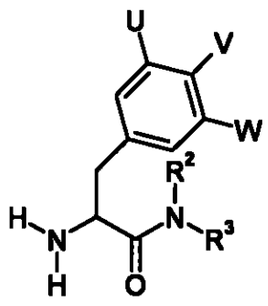
(ii) con derivados de ácidos carbónicos de la fórmula general



, (IV)

en la que representa el átomo de oxígeno y G significa un grupo nucleófugo, que puede ser igual o diferente, con la condición de que X signifique el átomo de oxígeno,

y con compuestos de la fórmula general

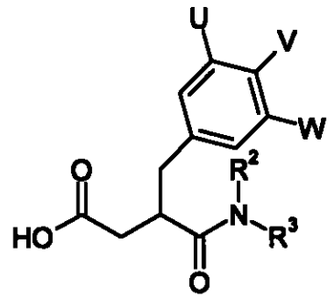


, (V)

en la que X significa un átomo de oxígeno o un grupo NH, y U, V, W, 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, u otra función hidroxi libre, 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)

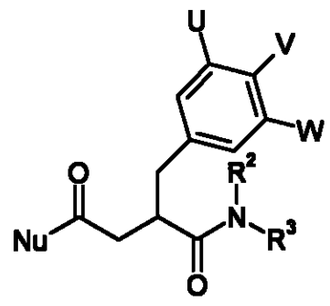
en la que U, V, W, R^2 y R^3 están definidos como se menciona en la reivindicación 1, con una piperidina de la fórmula general

, (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



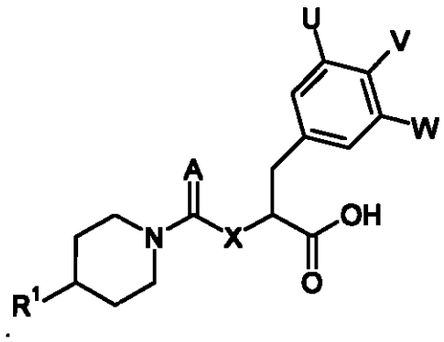
, (VII)

en la que U, V, W, 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 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

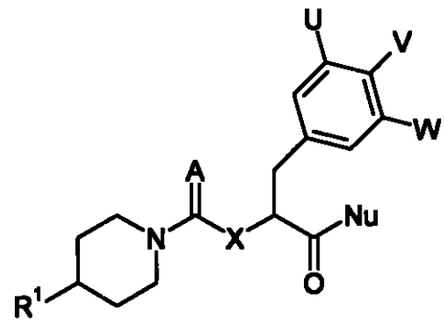
(d) para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que todos los radicales están definidos como en la reivindicación 1:
acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general



, (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 estos grupos no contengan 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,

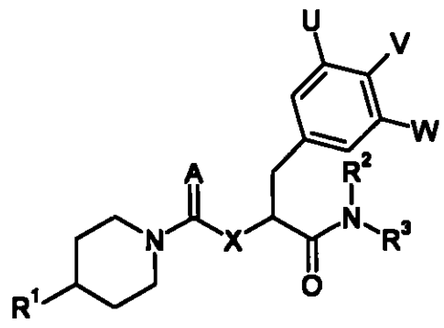
en caso necesario, se separa de nuevo un radical protector utilizado en las reacciones precedentemente descritas y/o funciones de precursor eventualmente utilizadas se modifican en un comouesto así obtenido, y/o

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, U, V, W, X 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.

[redacted]

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

735

Item	Expediente No		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 X	1.	
10	OTROS:		

Observaciones: Un sobre que contiene Arte final

735 / 736

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05050511 00000000 Folios: 735
Fecha (AMD : 2005-05-24 17:29:19
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2050 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 34.760
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._____

Cob: 13736-841-064-3

736
737

SUPERINDUSTRIA Y COMERCI
Radicación : 05650511 00000000 Folios 735
Fecha (AMD) 2005-05-24 17:29:19
Tramite 01 FCT ATENT 375 FASE RADI 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	( )
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	( )	( )
Descripcion 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 Diseno Industrial**	( )	( )
- **Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta**	( )	( )
- **la solicitud**		
- **Representación grafica o fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño**	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- **Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado**	( )	( )
- **Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud**	( )	( )
Representacion grafica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

Firma Responsable

Fecha

738

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 737

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a) y/o Representante
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

REFERENCIA:		
	Radicación No.	05 50511
	Solicitud Internacional	PCT/ EP2003/011762
	Fecha límite inicio fase Nacional	25 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	661
	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 02 AGO. 2006

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

557

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia